ÇANKIRI KARATEKİN ÜNİVERSİTESİ
FEN BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

IRAK'IN KERKÜK ŞEHİRİNDE *PROTEUS MİRABİLİS* BAKTERİLERİNİN FARKLI YOLLARDAN İZOLASYONU, TEŞHİSİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN İNCELENMESİ

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED

BİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ÇANKIRI
2023

Her hakkı saklıdır

TEZ ONAYI

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED tarafından hazırlanan **"Irak'ın Kerkük Şehirinde *Proteus Mirabilis* Bakterilerinin Farklı Yollardan İzolasyonu, Teşhisi ve Antibiyotik Direncinin İncelenmesi"** adlı tez çalışması 17/04/2023 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliği ile Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalında **Yüksek Lisans Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Danışman **:** Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ

Eş Danışman : Prof. Dr. Ibraheem Salih AHMAD

Jüri Üyeleri :

Başkan **:** Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Biyoloji Anabilim Dalı
Çankırı Karatekin Üniversitesi

Üye **:** Prof. Dr. Mine TÜRKTAŞ
Biyoloji Anabilim Dalı
Gazi Üniversitesi

Üye **:** Doç. Dr. Melda DÖLARSLAN
Fiziki Coğrafya Anabilim Dalı
Ankara Hacı Bayram Veli Üniversitesi

Yukarıdaki sonucu onaylarım

Prof. Dr. Hamit ALYAR

Enstitü Müdürü

ETİK İLKE VE KURALLARA UYGUNLUK BEYANNAMESİ

Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğine göre hazırlamış olduğum "**Irak'ın Kerkük Şehirinde *Proteus Mirabilis* Bakterilerinin Farklı Yollardan İzolasyonu, Teşhisi ve Antibiyotik Direncinin İncelenmesi**" konulu tezin bana ait, özgün bir çalışma olduğunu; çalışmamın hazırlık, veri toplama, analiz ve bilgilerin sunumu olmak üzere tüm aşamalarında bilimsel etik ilke ve kurallara uygun davrandığımı, tezin içerdiği yenilik ve sonuçları başka bir yerden almadığımı, tezde kullandığım eserleri usulüne göre kaynak olarak gösterdiğimi, tezin Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü'nden başka bir bilim kuruluna akademik amaç ve unvan almak amacıyla vermediğimi ve bu çalışmanın Çankırı Karatekin Üniversitesi tarafından kullanılan "Bilimsel İntihal Tespit Programı"yla tarandığını, "intihal içermediğini" beyan ederim. Çalışmamla ilgili yaptığım bu beyana aykırı bir durumun saptanması halinde ortaya çıkacak tüm ahlaki ve hukuki sonuçlara razı olduğumu bildiririm. Çankırı Karatekin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca gereğinin yapılmasını arz ederim (17/04/2023).

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED

ÖZET

Yüksek Lisans Tezi

IRAK'IN KERKÜK ŞEHİRİNDE *PROTEUS MİRABİLİS* BAKTERİLERİNİN FARKLI YOLLARDAN İZOLASYONU, TEŞHİSİ VE ANTİBİYOTİK DİRENCİNİN İNCELENMESİ

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED

Çankırı Karatekin Üniversitesi
Fen Bilimleri Enstitüsü
Biyoloji Anabilim Dalı

Danışman: Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ
Eş Danışman: Prof. Dr. Ibraheem Salih AHMAD

Bu çalışmada *Proteus mirabilis*'in idrar yolu enfeksiyonu (İYE) olan hastalardan izole edilip tanımlanması amaçlamıştır. Bu sebeple 1/3/2022-1/6/2022 tarihleri arasında Kerkük'teki Azadi Hastanesi ve Al-Jumhuriya Hastanesine İYE enfeksiyonu nedeniyle başvuran 250 kişiden idrar örnekleri alınarak steril tüplere yerleştirilmiştir. Kanlı agar (%23) ve MacConkey agar (%14,2) kültürlerinde 93 idrar örneğinde bakteri üremesi pozitif olarak tespit edilmiştir. Belirlenen *P. mirabilis* izolatlarının %66,7'si ampisilin karşı direnç göstermezken, imipeneme karşı yüzde %20 direnç göstermiştir. Ayrıca, *P. mirabilis* izolatlarının gentamisin direnci %53,3 olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, izolatların amikasine %6,7, siprofloksasine %53,3 ve nalidiksik aside %33,3 dirençli olduğu bulunmuştur. Virülans faktörleri bakımından, *Proteus* izolatlarının farklı oranlarda üreaz, proteaz ve hemolizin üretme yeteneğini göstermektedir. Üreaz üretim yüzdesi %66,7, proteaz üretim yüzdesi %46,7 ve hemolizin üretim yüzdesi ise %33,3 olarak tespit edilmiştir.

2023, 57 sayfa

ANAHTAR KELİMELER: *P. mirabilis*, İdrar yolu enfeksiyonları, Antibiyotik direnci

ABSTRACT

Master of Science Thesis

ISOLATION AND DIAGNOSIS OF *PROTEUS MIRABILIS* BACTERIA FROM DIFFERENT ROUTES AND STUDY IT'S RESISTANCE TO ANTIBIOTICS IN KIRKUK CITY IN IRAQ

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED

Çankırı Karatekin University
Graduate School of Natural and Applied Sciences
Department of Biology

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Name SURNAME
Co-Advisor: Prof. Dr. Ibraheem Salih AHMAD

In this study, it was aimed to isolate and identify *Proteus mirabilis* from patients with urinary tract infection (UTI). For this reason, urine samples were taken from 250 people who applied to Azadi Hospital and Al-Jumhuriya Hospital in Kirkuk between 1/3/2022-1/6/2022 due to UTI infection and placed in sterile tubes. Bacterial growth was positive in blood agar (23%) and MacConkey agar (14.2%) cultures in 93 urine samples. While 66.7% of the identified *P. mirabilis* isolates were not resistant to ampicillin, 20% were resistant to imipenem. In addition, gentamicin resistance of *P. mirabilis* isolates was determined as 53.3%. In addition, it was found that the isolates were 6.7% resistant to amikacin, 53.3% to ciprofloxacin and 33.3% to nalidixic acid. In terms of virulence factors, it shows the ability of *Proteus* isolates to produce urease, protease and hemolysin at different rates. Urease production percentage was 66.7%, protease production percentage was 46.7% and hemolysin production percentage was 33.3%.

2023, 57 pages

Keywords: *P. mirabilis*, Urinary tract infections, Antibiotic resistance

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Tez danışmanım Doç. Dr. Ebru ÖZDENİZ'e sabrı, rehberliği ve anlayışı için teşekkür ederim.

Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED
Çankırı, Mayıs 2023

İÇİNDEKİLER

ÖZET ..... **i**
ABSTRACT ..... **ii**
ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR ..... **iii**
İÇİNDEKİLER ..... **iv**
SİMGELER DİZİNİ ..... **vii**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **viii**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **ix**
ÇİZELGELER DİZİNİ ..... **x**
1. GİRİŞ **1**
2. LİTERATÜR ÖZETİ **3**
2.1 *Proteus mirabilis* **3**
2.1.1 İnsidans **4**
2.1.2 Klinik önem **4**
2.1.3 Oğul hareketliliği **6**
2.1.4 Virulans faktörleri **7**
2.2 Adezinler **8**
2.3 Üreaz **9**
2.4 Hemolizin **9**
2.5 Hareketlilik **10**
2.6 Virülans **10**
2.7 Kamçı **12**
2.8 Antijenik Varyasyon **12**
2.9 Antibiyotik Direnci **13**
2.10 Direnç Mekanizmaları **15**
2.10.1 *P. mirabilis*'in antibiyotik direnci **18**
3. MATERYAL VE METOT **20**
3.1 Çalışmada Kullanılan Makine ve Teçhizat **20**
3.2 Kimyasallar **20**
3.3 Gram Negatif Bakteriler için Antibiyotik Diski (NCCL'ler) **21**
3.4 Kültür Ortamları **22**

3.4.1 Kullanıma hazır kültür ortamı 22
3.5 Laboratuvarda Hazırlanan Besiyeri 23
3.5.1 Kanlı agar besiyeri 23
3.5.2 Simon sitrat agar ortamı ve üçlü şeker demiri (TSI) agarı 23
3.5.3 Fenilalanin deaminaz (PAD) ortami 23
3.5.4 Indol medya 23
3.5.5 Luria-bertonia broth (LB) ortamı 23
3.5.6 Modifiye regoza broth (MRS) ortami 24
3.5.7 Jelatin medya 24
3.5.8 Arginin MRS et suyu 24
3.5.9 Turnusol sütü ortamı 24
3.6 Çözeltiler ve Tamponlar 24
3.6.1 Fosfat tampon salin (PBS) 24
3.6.2 Fiksatif çözüm 25
3.7 Oksidaz Testi Reaktifi 25
3.7.1 Katalaz reaktifi 25
3.7.2 Metil kırmızı reaktifi 25
3.7.3 Voges-proskauer reaktifi 25
3.8 Sterilizasyon 26
3.8.1 Nemli ısı sterilizasyonu 26
3.8.2 Membran sterilizasyonu (Filtrasyon) 26
3.9 İdrar Örneği Toplama 26
3.9.1 İdrar örneğinden bakteriyel izolasyon 26
3.9.2 *Proteus mirabilis*'in bakımı 27
3.10 *Proteus mirabilis*'in Tanımlanması 27
3.10.1 *Proteus mirabilis*'in mikroskobik incelenmesi 27
3.11 Api 20E Tanımlaması 27
3.12 Virülans Faktörlerini Tespit Etmek için Kullanilan Testler 28
3.12.1 Proteaz testi 28
3.12.2 Hemolizin testi 28
3.13 Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılık Testi (Kirby Bauer Testi) 28
3.14 İstatistiksel Analiz 29

4. BULGULAR VE TARTIŞMA 30
4.1 Numune Dağılımı 30
4.2 Bakteriyel İzolasyon ve Tanımlama 31
4.2.1 İzolasyon 31
4.2.2 *P. mirabilis'in* tanımlanması 32
4.3 Antibiyotik Duyarlılık Testi 34
4.4 Virulans Faktörleri 37
5. SONUÇ VE ÖNERİLER 39
KAYNAKLAR 40
ÖZGEÇMİŞ 57

SİMGELER DİZİNİ

%	Yüzde
=	Eşit
±	Artı, eksi
dk	Dakika
dL	Desilitre
g	Gram
kg	Kilogram
L	Litre
mIU	Milli-uluslararası birimler
mL	Mililitre
mmol	Milimol
ng	Nanogram
nm	Nanometre
NS	Anlamlı değil
rpm	Dakika başına devir
µg	Mikrogram
µL	Mikrolitre

KISALTMALAR DİZİNİ

AK	Amikasin
AM	Ampisilin
ATF	Sıcak fimbria
AZM	Aztromisin
$BaCL_2$	Baryum klorür
CIP	Siprofloksasin
CN	Gentamisin
CO_2	Karbondioksit
DA	Deoksiklin
GdhA	Glutamat dehidrojenaz
GlnA	Glutamin sentetaz
H2O2	Hidrojen peroksit
HCL	Hidroklorik asit
IgA	İmmünoglobulin A
IgM	İmmünoglobulin M
IM	İmipenem
İYE	İdrar yolu enfeksiyon
K_2HPO_4	Dipotasyum fosfat
KH_2PO_4	Potasyum dihidrojen fosfat
KI	Potasyum iyodür
KOH	Potasyum hidroksit
KUTİ	Kateterle ilişkili İYE
LB	Luria-bertonia et suyu
LEF	Levofloksasin
LPS	Lipopolisakkaritler
MR	Metil kırmızı
MRS	Modifiye regza suyu
NA	Naldixasit
NaCl	Sodyum klorür
NaOH	Sodyum hidroksit
PAD	Fenilalanin deaminaz
PBS	Fosfat tampon tuzlu su
PMF	Proteus mirabilis fimbria
PMP	Proteus mirabilis P benzeri pili
TI	Tigesiklin
TOB	Tobramisin
UCA	Üroepitelyal hücre yapışma

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1 *P. mirabilis*'in sürü fenomeni 7
Şekil 4.1 İYE hastalarında *P. mirabilis* izolasyon oranının yüzdesi 31
Şekil 4.2 Seçici ortamda *P. mirabilis* 32
Şekil 4.3 API 20 sistemi ile *P. mirabilis*'in tespiti 33
Şekil 4.4 *P. mirabilis* için taban tabana engelleyici antibakteriyel çaplar 35

ÇİZELGELER DİZİNİ

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan makine ve teçhizat.....20
Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kimyasallar.....20
Çizelge 3.3 Gram negatif bakteriler için antibiyotik diski (NCCL'ler).....21
Çizelge 3.4 Antibiyotik diski için kullanılan diğer malzemeler 22
Çizelge 4.1 İdrar örneklerinin bakteri üremesine ve cinsiyete göre dağılımı 30
Çizelge 4.2 *P. mirabilis* için yapılan biyokimyasal testler 33
Çizelge 4.3 *P. mirabilis*'in antibiyotiklere karşı duyarlılığı 34
Çizelge 4.4 *P. mirabilis* izolatlarının üreaz, proteaz ve hemolizin üretme yeteneği 37

1. GİRİŞ

Proteus mirabilis, klinik laboratuvarlarda ve mikrobiyoloji araştırma çalışmalarında, agar yüzeyleri üzerinde üşüşen ve mevcut olan diğer organizmaların yerini alan bakteriler olarak bilinmektedir. Bu organizmanın üreaz sentezi ve güçlü oğul hareketidir olmak üzere iki ayırt edici özelliği bulunmaktadır. Bu tür *Enterobacteriaceae* familyasına ait olup; indol-negatif, laktoz-negatif, üreaz-pozitif olarak tanınabilir, hareketli ve hidrojen sülfit üreten Gram negatif çubuk şeklinde özelliklerine sahiptir (O'Hara *et al.* 2000, Matthews and Lancaster 2011).

Katı yüzeylerle temas halindeyken, sürü hareketliliği (kendi kendine yayılma ve bir polisakarit oluşturma yeteneği) neden olabilir. *P. mirabilis*'in sahip olduğu diğer yetenekler, bağlanmaya ve basit yüzey hareketliliğine izin verir. *P. mirabilis* kolonizasyona yardımcı olan kamçısı sayesinde hareket edebilmektedir. Bu durum biyofilm oluşturma kapasitesi ile bağlantılıdır ve organizmanın konakçı savunmalarına ve bazı ilaçlara karşı direncinde rol oynadığı öne sürülmüştür (Wang *et al.* 2020, Pavez *et al.* 2019, Marcon *et al.* 2019, Majeed and Aljanaby 2019).

Proteus mirabilis, kir gibi çeşitli ortamlarda hızlı yayılır. Birçok hayvan türünde doğal olarak bulunur ve insan kolonunun tipik florasının bir parçasıdır (Levinson 2014, Drzewiecka 2016). *P. mirabilis*'in patojenitesi, LPS, biyofilm, üreaz ve hemolizin dahil olmak üzere çok sayıda virülans faktöründen etkilenir (Różalski *et al.* 2013).

P. mirabilis, insanlarda piyelonefrit ve sistit gibi semptomatik enfeksiyonlara neden olabilir ve bakteriyemi vakalarında, özellikle yaşlılarda ve T2DM'li kişilerde sıklıkla tespit edilir (Papazafiropoulou *et al.* 2010, Matthews and Lancaster 2011). Bu enfeksiyonlar, potansiyel olarak ölümcül ürosepsis ve bakteriyemiye de tırmanma potansiyeline sahiptir. *P. mirabilis* ile enfeksiyonlar böbrek taşlarının gelişmesine neden olabilir. *P. mirabilis*'in bir patojen mi, geçici bir organizma mı yoksa kommensal mi olduğu tartışmalı olsa da sıklıkla sindirim sisteminden izole edilmektedir (Janda and Abbott 2006). O'Hara *et al.* (2000)'e göre, bazı hastalıkların, özellikle tıbbi tesislerde

insandan insana bulaşabileceğine inanılsa da, *P. mirabilis*'in neden olduğu İYE'nin büyük çoğunluğunun gastrointestinal sistemden çıkan bakterilerden kaynaklandığı varsayılmaktadır. Bazı İYE hastalarının dışkılarında aynı *P. mirabilis* suşunun bulunduğuna dair kanıtlar vardır, ancak bu durum diğer *P. mirabilis* İYE hastaları için geçerli değildir (Mathur *et al.* 2005). İdrar yolu enfeksiyonları (İYE) ile birlikte, bu tür aynı zamanda osteomiyelit, ampiyem, neonatal meningoensefalit, solunum yolu enfeksiyonları, göz, kulak, burun boşluğu, epidermis ve boğaz, yanıklar ve yaralarla da ilişkilendirilmiştir (Jacobsen *et al.* 2008).

Bazı araştırmalar *P. mirabilis* ile romatoid artrit arasında bir bağlantı bulurken diğerleri bulamamıştır (Gaston 1995, Rashid and Ebringer 2007). Romatoid artritli hastalar, hemolizin ve üreaz enzimlerine karşı antikorlar tarafından hedeflenen kendi antijenlerine sahip olabilir (Rashid and Ebringer 2007).

2. LİTERATÜR ÖZETİ

2.1 *Proteus mirabilis*

Proteus spp., *Enterobacteriaceae* familyasına ait hem aerobik hem de anaerobik ortamlarda yaşayabilen gram negatif çubuklar olarak tanımlanmaktadır. Kamçılı hareketlidirler ve oğul verme özelliği ile bilinirler (Schaffer and Pearson 2017). *Proteus mirabilis*, en önemli *Proteus* türlerinden biridir. Bağışıklık sistemi bozuk ve diğer rahatsızlıkları olan bireylerde nozokomiyal enfeksiyonlar ve İYE gibi enfeksiyonlara neden olan fırsatçı bir patojen olarak bilinmektedir (Hasan *et al.* 2021).

Organik maddeleri parçalayabildikleri için, bu bakteriler çevrede yaygın olarak bulunur ve toprak erozyonuna, su kirliliğine ve diğer sorunlara katkıda bulunur. Artan enfeksiyonlar ve bakterilerin üriner sistemin bileşenlerini sırasıyla üretra ile başlayıp böbrekle biten hematojen enfeksiyon, *Proteus mirabilis*'in İYE'lerde rol oynadığı iki ana yoldur (Różalski *et al.* 2007).

Proteus mirabilis'in sebep olduğu İYE'ler idrar yolu cerrahisini takiben kateter takılan veya yapısal sorunları olan kişilerde çok yaygındır (Jacobsen *et al.* 2008). *E. coli* ve *K. pneumonia*'dan sonra *P. mirabilis*, ciddi üriner sistem enfeksiyonlarının üçüncü en sık nedenidir. Ayrıca uzun süreli kateter kullanan hastalarda kateterlere bağlı bakteriyel enfeksiyonların en sık nedenlerinden biridir (Hasan *et al.* 2020).

Hastanın sağlığına ve enfeksiyonun şekline göre *Proteus*'lar İYE olarak da bilinir. Bu enfeksiyon tehlikeli ve tedavisi zordur. Kateterli ve katetersiz hastalar, ürolitiazis gelişimi, idrar yolu tıkanıklığı, idrar yolu enfeksiyonu, mesane taşları, böbrek taşları ve bakteriüri dahil enfeksiyon riski altındadır (Hasan *et al.* 2020).

Erkeklerde kadınlardan daha yaygın olan *Proteus mirabilis* enfeksiyonundan kaynaklanan ciddi histopatolojik böbrek hasarı, akut piyelonefrit ile karakterizedir (Hayder and Aljanaby 2019). Çok sayıda çalışma, bilimsel olarak doğrulanmış romatoid

artritli kişilerin serumlarındaki immünoglobulin M (IgM) düzeylerinin (Hayder and Aljanaby 2019, Kadhum and Hasan 2019), diğer bireylerde ise IgA düzeylerinin yüksek olduğu ortaya koymuştur (Majeed *et al.* 2020).

2.1.1 İnsidans

P. mirabilis, araştırmanın coğrafi bağlamına, elde edilen örneklerin türüne ve incelenen bireylerin özelliklerine bağlı olarak tüm İYE'lerin %1-10'una neden olur. Yakın zamanda yapılan bir araştırmada, Kuzey Amerika'da 3,000'den fazla İYE vakasının %4'ünde birincil etken olarak bulunmuştur (Karlowsky *et al.* 2011). 2006'da İYE'ler Amerikan sağlık sistemine 3,5 milyar dolar yüke sebep olmuştur (Nielubowicz and Mobley 2010). Uzun süreli CAUTI'lerin %10-44'üne neden olan ve Amerika Birleşik Devletleri'ne yıllık 43 milyon ile 256 milyon dolara mal olan bu bakteriler, İYE'lerde özellikle omurilik hasarı veya anatomik anormalliği olan hastalarda daha yaygındır (Hung *et al.* 2007).

P. mirabilis CAUTI'nin çeşitliliği, muhtemelen çalışılan popülasyonlardaki ve kullanılan numune türlerindeki farklılıklardan kaynaklanmaktadır. Uzun süreli kateterizasyon alırken, yaşlı bireyler en yüksek *P. mirabilis* CAUTI prevalansını yaşarlar. Bu olayların %5 ile %20'sinde bu tür bulunmuştur ve mevcut araştırmalara göre yaşlı bireyler arasındaki ölüm oranı %50'ye ulaşabilir. Gram-negatif bakteriyeminin diğer bir yaygın nedeni, özellikle eşlik eden idrar yolu enfeksiyonları olan kişilerde *P. mirabilis*'in görülmesidir (Adams-Sapper *et al.* 2012, Sader *et al.* 2014).

2.1.2 Klinik önem

Enterobacteriaceae familyasının üyesi *Proteus*'un insan ve hayvanlarda gastrointestinal enfeksiyonlara ve genitoüriner enfeksiyonlara neden olması nedeniyle fırsatçı bir mikrop olduğu düşünülmektedir. Klinik önemi, İYE'lere neden olan E. *coli* ve *Klebsiella* pnömonisinden sonra ikinci sıradadır (Warren 1996) ve sindirim sisteminden, üriner sistemden ve diğer yerlerden uzaklaştırılmıştır (Penner 1991). *Proteus*, çeşitli cerrahi prosedürlerin yanı sıra yaşlı bireylerde İYE'ye neden olur ve üriner sistemdeki tüm

bakteriyel enfeksiyonların %15'ini oluşturur (Warren *et al.* 1987, Warren *et al.* 1982). Ayrıca, *Proteus* nozokomiyal enfeksiyonlara da neden olur (Senior and Vörös 1990).

Yeni ortaya çıkan dirençli bakteri suşları nedeniyle hastanelerde bu tür hastalıkları önleme yöntemlerinin oldukça zor olacağı yaklaşık 50 yıl öncesinden belliydi. Enfeksiyon, hastane hastalarının deri ve bağırsaklarında meydana gelen endojen olarak veya tıbbi personel kateterizasyon gibi ekipman kullandığında ortaya çıkan eksojen olarak yayılabilir. İdrar yolu enfeksiyonlarının çoğunlukla kateterizasyondan kaynaklandığı düşünülmektedir. İdrar yolu enfeksiyonlarının yaklaşık %12'sine diğer cihazlarla birlikte kateter ilişkili enfeksiyonlar neden olmaktadır (Pandit *et al.* 1993).

Kateterlerin enfeksiyon kapma şansının %2-4 olduğu, hastalara kaynak olarak hareket ettiği veya endojen olduğu gösterilmiştir (Stamm 1991). *Proteus* ile kontamine olmuş araç ve gereçlerin enfeksiyon kaynaklarının %70,4'ünü oluşturduğunu keşfedilmiştir. *Proteus* enfeksiyonlarının yaklaşık %70-90'ı, *Proteus mirabilis*'ten kaynaklanmaktadır (Adler *et al.* 1971).

Proteus vulgaris enfeksiyonların yaklaşık %25'ini oluştururken, diğer suşlar yalnızca %5-8'inden sorumludur. Üriner sistem, enfeksiyon oranlarının (%10-20) en yüksek olduğu, özellikle kadınlarda en sık enfekte olan organlardan biridir. Çok sayıda patojenik bakteri idrar yollarında otoenfeksiyona ve nozokomiyal enfeksiyona neden olabilir (Rubin *et al.* 1986),

Proteus, bakterilerin kamçıları yoluyla hızlı bir şekilde göç etme yeteneğinin neden olduğu üriner sistem enfeksiyonları olan artan enfeksiyonlara neden olur. Piyelonefrit enfeksiyonu zorlaştırabilir. Ayrıca bazı durumlarda bu mikroplar kan dolaşımına girerek septisemiye neden olabilir (Mims *et al.* 1995).

Bu bakteriler, sağlık sorunlarını daha da kötüleştiren ve enfeksiyonlara, böbrek ve mesane taşlarına ve böbrek yetmezliğine neden olan diğer birçok unsurun yanı sıra hızlı büyüme, idrarda bulunmaları ve hızlı hareket etme gibi enfeksiyon oranlarını artıran çeşitli virülans

faktörlerine sahiptir (Krajden *et al.* 1987). Bu hastaların bakterilere karşı antikorları olduğundan, *Proteus*'un romatoid artrit gelişiminde önemli bir rol oynadığına inanılmaktadır (Senior *et al.* 1995).

2.1.3 Oğul hareketliliği

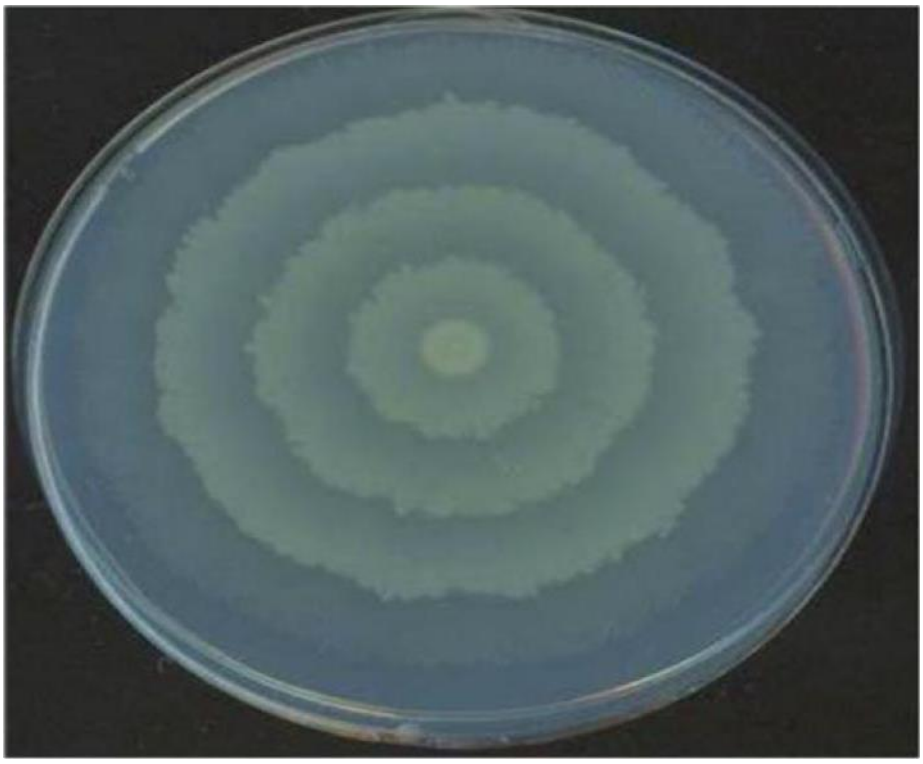
Çok hücreli, kırbaçlı bakteri grupları, popülasyonlarını yeni alanlara dağıtmak için özel bir hareket biçimi olan oğul vermeye başlayabilirler (Howery *et al.* 2015). *Proteus mirabilis* sürüler oluşturabilir, bu önemlidir çünkü oğul verme yeteneği bakterinin virülans proteinleri üretme kapasitesine bağlıdır ve hastalığın patogenezinde yer alır (Rather 2005).

Bir agar plakasında, *P. mirabilis* çok belirgin bir hedef tahtası görünümüne sahiptir çünkü hücreler düzenli olarak vejetatif ve oğul verme durumları arasında geçiş yaparlar (Morgenstein *et al.* 2010). Sıvı kültürde yaklaşık 2m uzunluğunda ve 4 ile 10 peritriköz flagellaya sahip vejetatif bir *P. mirabilis* hücresi tespit edilebilir. Bakteriler, vejetatif hücredeki flagella tarafından ileri doğru itilir (Morgenstein *et al.* 2010, Howery *et al.* 2015).

Bu katı yüzeyleri tespit etme yeteneği, kaynaşan hücrelerin yalnızca bakterilerin katı yüzeyler üzerinde büyüdüğünde ortaya çıkar. Bakterileri katı bir yüzey üzerindeki varlığına karşı uyaran, serbestçe dönen kamçının olmamasıdır ve *Proteus mirabilis,* kamçısının dönmesini önleyerek katı bir yüzeyi algılayabilir. *Proteus mirabilis*, katı bir yüzeyle karşılaştığında ve diğer tüm önkoşullar karşılandığında bir sürü hücreye farklılaşacaktır. Bu farklılaşma süreci, hücrenin çok çekirdekli olmasına, vejetatif bir hücreden 20-50 kat daha uzamasına ve yüzeyinde 50 kattan fazla kamçıya sahip olmasına neden olur (Howery *et al.* 2015).

Bakteriler dış uyaranlara yanıt olarak geliştikçe, döngüsel popülasyonlar göç ettikçe, birleştikçe ve farklılaştıkça oğul verme süreci devam eder. *Proteus mirabilis*'in karakteristik hedef tahtası modeli, döngünün tekrarlanmasının bir sonucudur. *Proteus*

mirabilis, bu model kullanılarak diğer kaynaşan bakteri türlerinden ayırt edilebilir. Her halka, bakteriler konsolidasyon aşamasına girerken gelişir ve popülasyonları artar (Rather 2005) (Şekil 2.1).



Şekil 2.1 *P. mirabilis*'in sürü fenomeni

2.1.4 Virulans faktörleri

P. mirabilis'in patojenitesini test etmek için öncelikle enfekte fareler veya sıçanlar kullanılmıştır. Günümüzde ise iki artan İYE modeli kullanılmaktadır. Bu modelde, bir üretral kateter kullanılarak, bağımsız ve birlikte yükleme ile mikroplar doğrudan mesaneye sokulur. Her suş, diğer mikropların yardımı olmadan kendi başına hastalığı yayıp yayamayacağını görmek için farklı teste tabi tutulur. Hangisinin önce idrar yolunu kolonize edebildiğini test etmek için iki ayrı bakteri suşu, bir ortak yükleme deneyinde birbirlerine karşı çukurlaştırılır. Üçüncü bir modelde, hematojen enfeksiyon yolunu ve böbrekleri kolonize etme kapasitelerini incelemek için intravenöz olarak bakteriler verilir (Pearson *et al.* 2008, Fusco *et al.* 2017, O'Keefe *et al.* 2019).

2.2 Adezinler

Fimbrialar, kolonizasyon ve enfeksiyon gelişiminde çok önemli bir aşama olan *Proteus mirabilis*'in bakteriyel yapışmasından sorumludur (Hasan *et al.* 2020). Enfeksiyonla ilişkili beş yaygın fimbria tipi aşağıda açıklanmıştır:

***Proteus* benzeri/Mannoza dirençli (MR/P) fimbria:** Şaperon-usher yolu boyunca inşa edilen bu tip fimbria, *Proteus mirabilis*'te görülen en uygun formdur. Mannoza dirençli (MR/P) fimbria, ABCDEFGHJ ve mrp genleri, kümelenmiş gen MR/P'yi oluşturur (Aljanaby and Aljanaby 2018). MR/P BEFG için ana fimbriyal yapısal alt birim kodunun daha küçük alt birimleri, MR/P D'nin refakatçisi, MR/P C'nin habercisi, fimbria pili için MR/P H proteini ve baskıcı flagellar regulonun transkripsiyonu için gerekli olan MR/P J proteinidir. Açıktan kapalıya veya kapalıdan açığa, MR/P I rekombinazı tersine çevrilebilir bileşenini kodlar (Majeed and Aljanaby 2019). Bu fimbrialaın oluşumu piyelonefrit ile tutarlıdır.

Üroepitelyal hücre adezyon fimbrialaı: Uzun, esnek çubuklar olarak da bilinen bu fimbrialar, üroepitelyal hücrelerin birbirine yapışma yeteneğinde çok önemli bir rol oynar (Jiang *et al.* 2018). Bu operon, HI43201 genomik sekansından PMI0532–PMI0536 genlerini içerir (Chahales and Thanassi 2017).

ATF fimbrialaı: *P. mirabilis*'in ambiyans tarzında önemlidir (Hasan *et al.* 2020). Sadece 23°C'de bu fimbrialar kendilerini en uygun şekilde gösterirler (Roh *et al.* 2010). İdrar yolu enfeksiyonlarına neden olan ATF mutant suşu ve vahşi *P. mirabilis* suşu, kolonizasyon için konağın fimbrialarının varlığını gerektirmez (Simms and Mobley 2008).

PMF fimbrialaı: Beş işlevsel gen olan PMF ACDEF, PMF fimbrialarını genetik olarak organize eder (Bode *et al.* 2016). Daha önce yapılan araştırmalar, PMF fimbrialarının böbreklerde değil, idrar yolunun alt bölümündeki bakteri hücrelerinin kolonizasyonunda rol oynadığını göstermiştir. Günümüzde ise, PMF fimbrialarının mesane ve böbrekte

bakteri kolonizasyonunda çok önemli bir rol oynadığını belirlenmiştir (Sarshar *et al.* 2020).

***Proteus mirabilis* suşunun fimbriaları (PMP):** PMP fimbrialarını ilk olarak üriner hastalığı olan bir köpekte keşfetmiştir (Debnath *et al.* 2018). PMP, *P. mirabilis*'te mevcuttur (Sun *et al.* 2019). PMP fimbrialarının *Proteus mirabilis* patogenezindeki rolünü doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (Baldo and Rocha 2014, Tsai *et al.* 2017).

2.3 Üreaz

Üreaz nikel metaloenzimi, işlevini yerine getirmek için üre üreten amonyak ve karbondioksiti hidrolize eder. Ortaya çıkan amonyak, glutamin sentetaz (GlnA) yoluyla biyomoleküllere ayrılır ve çok sayıda bakteri türünün ana nitrojen kaynağı (GdhA) olarak görev yapar (Mobley 2001, Abdel-Baky *et al.* 2017) *P. mirabilis* üreazı amonyak ve üreaz üretimi nedeniyle pH'da artışa neden olur (Mobley 1996, Odoki *et al.* 2019). Alkalin pH'a sahip bir idrar yolu, kalsiyum ve magnezyum iyonları olarak çökelen minerallerden oluşan idrar taşları üretmektedir (Griffith and Musher 1976).

P. mirabilis'teki ureDABCEFG operonu, üreaz enzimini (PMI3682-88) kodlar. Bir ureR mutantı saptanabilir üreaz aktivitesinden yoksundur. UreR, üre mevcut olduğunda üreaz üretimini pozitif olarak uyaran AraC tipi bir DNA bağlayıcı proteindir (Dattelbaum *et al.* 2003). UreD ve ureR düzenleyici H-NS arasındaki intergenik bölgeye bağlandığında ureR transkripsiyonunu inhibe eder (Poore and Mobley 2003). Bu nedenle deneysel bir enfeksiyona maruz kalan farelerin idrar yolları üreaz salgılar (Pearson *et al.* 2011).

2.4 Hemolizin

Bir toksin olan hemolizin, bir ökaryotik hücrenin hedef zarına nüfuz eder ve orada nihayetinde hücre ve iyon akışı parçalanmasına neden olan delikler açar (Cabezas *et al.* 2017). Hemolizin, artan idrar yolu enfeksiyonlarında bakteriyel böbrek enfeksiyonunun

yayılmasını teşvik ederek piyelonefrite yol açar (Los *et al.* 2013). *Proteus mirabilis*'in hemolizin genleri iki parçalı bir salgıdır (Peraro and Van Der Goot 2016). Raporlara göre, HpmA periplazmada, HpmB'nin onu bağladığı ve aktive ettiği HpmA salgılama döngüsünde yer alan zarların dışında bulunur. HpmA tarafından üretilen insan renal proksimal tübüler epitel hücreleri, sitotoksisite gösterir (Etxaniz *et al.* 2020). hpmA mutantı *P. mirabilis* enfeksiyonu ve vahşi tip suş, aynı kolonizasyon potansiyeline sahiptir. Belirli virülans faktörleri mevcut olduğu için, bu Hemolizinin daha az yaygın olması veya in vivo enfeksiyon sırasında ilişkisini maskelemesi muhtemeldir (Ostolaza *et al.* 2019).

2.5 Hareketlilik

P. mirabilis'te motilite, idrar yolu segmentlerinde enfeksiyonun invazyonunu ve yayılmasını etkileyen ana virülans faktörüdür (Kuan *et al.* 2014). Periüretral bölge, enfeksiyonun başladığı bölgedir. Daha sonra üretra istila edilir ve sonunda mesane ve diğer üriner sistem organları etkilenir. Motilite, bu sitelerle etkileşimi aktif olarak teşvik eder (Hickling *et al.* 2017, Batirel *et al.* 2020). Peritrik kamçılı bir bakteri olan *Proteus mirabilis*, oğul verme yeteneğine sahiptir ve bunu yaptığında patojenitesi artar (Fattorini *et al.* 2020, Kotian *et al.* 2020).

2.6 Virülans

Üreaz, patojeniteye aracılık eden idrar taşlarının oluşumuna neden olur. Bu taşlar dokuya zarar verebilir, idrar akışını engelleyebilir ve oldukça büyüyebilir (1 cm^2'den büyük) (Chew *et al.* 2012). Sonunda idrarın bir üriner kateterden geçişini engelleyen kristalimsi bir biyofilm, kateter üzerindeki bakteriler çökelmiş minerallerle etkileşime girdiğinde oluşturulabilir (Stickler 2008). İstilacı *P. mirabilis*, kültürlenmiş üriner epitelde klinik bir enfeksiyona neden olduğunda, karşılaştırılabilir hücre içi kristaller görülür (Torzewska *et al.* 2014).

Diğer üreaz-pozitif bakteri türleri, kateterle ilişkili İYE ile bağlantılı olmasına rağmen, yalnızca *P. mirabilis*, kateter blokajı ile pozitif bir korelasyon gösterir. Bu taşlar bakterilerle kontamine olabilir; bu, mikropları bağışıklık sisteminin ilaçları kullanma yeteneğinden koruyabilir (Li *et al.* 2002). Ek olarak, diğer bakteri türleri, İYE oluşturmak için idrar taşlarını odak noktası olarak kullanabilir. ureC üreaz mutantlarının taş üretememesi, *P. mirabilis*'in İYE'ye neden olma kapasitesini doğrudan etkiler. Bu üreaz mutantını değerlendirmek için yükselen İYE'nin görüldüğü bir fare modelinde, vahşi tip ebeveyne kıyasla mesane, böbrekler ve idrardaki bakteri sayılarında oldukça önemli bir düşüştespit edilmiştir (Jones *et al.* 1990).

Çoğu farenin enfeksiyondan 48 saat sonra mutant bakteriye sahip olmadığı böbrekler, etkinin en belirgin olduğu yerdir. Üreaz mutantının murin %50 enfektif dozajı (2,7 x 109 CFU), vahşi türünkinden (2,2 x 106 CFU) 1000 kat daha fazladır (Johnson *et al.* 1993). Yabani tip enfeksiyonlu fareler ile bu hayvanlar karşılaştırıldığında, üreaz mutantı ile enfekte farelerden alınan böbrekler, aşılamadan 2 gün ile 2 hafta sonra azalmış patoloji (iltihap, nekroz) göstermiştir (Dattelbaum *et al.* 2003).

Tek tür enfeksiyonuna özdeş bakteri yüklerine rağmen, farelerin üreaz-pozitif *Providencia stuartii* ve *P. mirabilis* ile deneysel birlikte enfeksiyonu, ürolitiyazis ve bakteriyemi artışına yol açar. Bu, polimikrobiyal enfeksiyonun İYE sırasında üreaz aktivitesini etkileyebileceğini düşündürmektedir. Aslında, insan idrarında in vitro birlikte kültürlenen *P. stuartii* ve *P. mirabilis*, her iki türün tek başına karşılaştırıldığında genel üreaz aktivitesinde artış üretir (Armbruster *et al.* 2014). Üreaz, *P. mirabilis* patojenitesinde önemli bir rol oynadığından, bu enzim terapötik inhibitörleri bulmak için devam eden araştırmaların odak noktasıdır (Follmer 2010).

Kateter tıkanmasını önlemenin başka bir yöntemi de idrarı asitleştirmektir, çünkü *P. mirabilis* idrar taşları ve kristalli biyofilmler üretmek için alkalin bir pH'a ihtiyaç duyar. Buna benzer şekilde, artan sıvı alımı, idrardaki mineral konsantrasyonunu azaltarak mineral çekirdeklenmesini sınırlayabilir (Suller *et al.* 2005). Bu girişimler idrar nükleasyon pH'ını yükseltmeye çalışır, çünkü daha düşük nükleasyon pH'ı daha yüksek taş oluşumu riski ile bağlantılıdır. Hastalar tarafından limon suyu tüketimi, çekirdeklenme

pH'sında bir artış da dahil olmak üzere cesaret verici sonuçlar oluşturmuştur (Khan *et al.* 2010). Ancak bu tedavinin şu anda kateter tıkanıklığını nasıl etkileyeceği bilinmemektedir.

2.7 Kamçı

P. mirabilis de dahil olmak üzere birçok bakteri, kamçılarını kullanarak sıvılarda ve kimyasal gradyanlara doğru hareket eder (Macnab 2003). *P. mirabilis* genellikle birkaç pleomorfik kamçıya sahiptir ve sıvı kültürde büyüdüğünde kısa bir çubuk şeklini alır. Bununla birlikte, *P. mirabilis*, zengin katı besiyerine yerleştirildiğinde olağanüstü uzunluğa dönüşerek 100 ile 10000 kamçılı poliploid hücre eksikliğine yol açar. *P. mirabilis* flagella'nın iki ayırt edici özelliği olmasına rağmen, normalde diğer bakterilerin flagella'larına eşdeğerdirler. Kamçı operonları, kamçı üreten diğer bakterilerin çoğunda çok sayıda lokus boyunca yayılır. İkincisi, flagellum'un kamçı yapısını oluşturan iki flagellin olan FlaA ve FlaB, *P. mirabilis* tarafından kodlanır (Belas and Flaherty 1994, Duarte *et al.* 2018).

2.8 Antijenik Varyasyon

Ana flagellin FlaA'dır. FlaB genellikle fark edilmezken, FlaA ve FlaB birbirine yakın olsa bile FlaA düzenli olarak monosistronik bir mesaj olarak yorumlanır. FlaA ve Flab'ın yeniden birleşmesi mümkündür. FlaA mutantlarının genel olarak hareketli bir fenotipe döndükleri keşfedildiğinde, bu revertantlar rekombinasyon nedeniyle antijenik olarak farklı flagellalar yaratmıştır (Belas 1994).

Yapılan araştırmalar, *P. mirabilis* vahşi tip popülasyonlarının heterojen olduğunu ve bazı hücrelerin hibrit FlaAB genleri içerdiğini göstermiştir (Murphy and Belas 1999, Manos *et al.* 2004). RNA testlerine göre flaAB, vahşi tip popülasyonlarda tüm flagellin mesajının %1,0 ile %1,5'ini oluşturur (Manos *et al.* 2004). Homolog FlaA ve Flab bölgeleri arasında rekombinasyon meydana gelir ve araya giren dizinin kaybıyla sonuçlanır. Hibrit flagellinler, *P. mirabilis* ile enfekte olmuş farelerin idrarında salgılanan bakterilerde

keşfedilmiştir. Mikrobiyal ortam, sıklıkla bulunan yeniden düzenleme türlerini etkilediğinden, belirli rekombinasyon olaylarının bir seçim yararı olabilir (Murphy and Belas 1999).

Fonksiyonel rekombinant flagella, bir İYE sırasında bağışıklık sisteminden kaçmak veya zorlu koşullarda motilite sağlamak için kullanılabilir. Aksine, düşük tuzlulukta hareketlilik avantajı, vahşi tip flagellum, yüksek tuzluluk ve aşırı pH ile sağlanır. Aslında, hibrit FlaAB kamçılı bakteriler, bu koşullar altında vahşi tip FlaA kamçılı bakterilerden daha hareketlidir (Manos *et al.* 2004). *P. mirabilis* ile enfekte olmuş farelerden alınan immünolojik serum, deneysel bir ortamda hem FlaAB hem de FlaA flagellinlerle yanıt verir (Nielubowicz *et al.* 2008). DNA-DNA hibridizasyonu kullanılarak üçüncü bir flagellin, FlaC3 veya FliC belirlenmiştir ancak *P. mirabilis* gen dizilerinde bu flagellinden etiketlenmez.

2.9 Antibiyotik Direnci

Antibiyotik direnci, bir ilacın bakteriyel büyümeyi etkili bir şekilde durdurma kapasitesinin kaybıdır. Antibiyotiklerin tıbbi miktarlarda varlığında bakteriler "dirençli" hale gelir ve büyümeye devam eder (Zaman *et al.* 2017). Antibiyotik direnci tipik olarak mikroorganizmalardaki genetik değişiklikler yoluyla kazanılır, ancak genetik olmayan yöntemlerle de ortaya çıkabilir (Munita and Aries 2016).

Spesifik bakteri suşları anlık olarak hücre duvarları büyük ölçüde olmayan L formlarına geçtiğinde, genetik olmayan direnç gelişir. Bu organizmalar, hücre duvarları olmamasına rağmen, birçok nesil boyunca hücre duvarlarını etkileyen antibiyotiklere karşı dirençli olmuştur. Ancak hücre duvarlarını yeniden yapmaya başladıklarında, antibiyotiklere karşı bir kez daha savunmasız hale gelirler (Walsh 2000). Doğal seleksiyon ve genetik değişiklikler, antimikrobiyal tedavilere karşı genetik direncin gelişmesine yol açar. Fosfomisin gibi birincil antimikrobiyal ilaç türleri, genetik olarak hücre duvarları üretemeyen molikütlere sahip bakterilerden etkilenmez.

Kromozom ve kromozom dışı kaynaklı genetik direnç de mümkündür. Nadiren kromozomal direnç kendiliğinden ortaya çıkabilir. Ek olarak, bakterilerin çoğu, her 10 milyar organizmada 1 oranında spontan mutasyonlar yaşar. Bakteriler hızlı üredikleri için aralarında her zaman birkaç mutasyon olmaktadır. Bir organizmayı antibiyotiklere dirençli hale getiren çevresel bir mutasyon gelişirse, hayatta kalanların çoğu sonunda bu antimikrobiyal maddeye karşı direnç geliştirir (Walsh 2000). Bakteriyel direnç, hem transformasyon hem de transdüksiyon gibi konjugasyon süreçleriyle bir bakteriden diğerine aktarılabilen transpozonlar ve plazmitler gibi ekstra kromozomal genetik elementlerin varlığından kaynaklanır (Coculescu 2009).

Bakterilerin antibiyotik direnci geliştirmesinin ana yollarından biri konjugasyondur. Antibiyotik direncinin yayılmasıyla mücadele etmek için spesifik konjugasyon inhibitörlerini aramak önemlidir (Cabezón *et al.* 2017). DNA, hücre yüzeyindeki adezinler veya pili yoluyla hücreden hücreye teması gerektiren konjugasyon adı verilen çok aşamalı bir işlemle aktarılır. Konjugatif mekanizma, ya genomdaki entegre konjugatif bileşenler tarafından ya da otonom replikasyon yapabilen plazmitler üzerindeki genler tarafından kodlanır (Von Wintersdorff *et al.* 2016).

ARG'ler genellikle transpozonlar veya plazmidler gibi konjugatif elementlerle ilişkilendirilir. *Enterobacteriaceae* familyasında, *Pseudomonas* spp. ve *Acinetobacter* spp., türler arası ve tür içi konjugasyon sonucunda B-laktam direnç genleri sıklıkla plazmidler üzerinde keşfedilmektedir (Lerminiaux and Cameron 2019). B-laktam ilaçlarına, kinolon bileşiklerine, grup aminoglikozit farmasötiklerine, sülfonamidlere ve çok sayıda başka ilaç sınıfına direnci kodlayan çok sayıda ARG, enfeksiyonlarda plazmitlerin bulaşmasının bir sonucu olarak küresel olarak yayılmıştır (Huddleston 2014).

Canlı bir bakteri, alıcıya yeni özellikler vermek için çevreden serbest DNA parçalarını emebilir ve kromozomuna dahil edebilir. Bakteriyel transformasyon, entegre DNA antibiyotik direncini kodlayan genler içeriyorsa, önceden duyarlı bir bakterinin dirençli bir bakteriye dönüştürüldüğü süreçtir. Birkaç koşul yerine getirilene kadar dönüşüm gerçekleşemez. DNA'nın translokasyonu, ya hedef genoma dahil edilerek ya da plazmit

DNA durumunda hedeften çıkarılarak, yetkin hedef organizmada ve dış ortamda yeniden dolaşım yoluyla sabitlenmelidir (Von Wintersdorff *et al.* 2016).

Şu anda, her biri belirli bir mikrobiyal yapıyı değiştirmeyi içeren beş farklı türde direnç mekanizması var. Antibiyotik direnci, beş ortak mekanizmadan herhangi biri ile ortaya çıkabilir: değiştirilmiş hedefler, değiştirilmiş membran geçirgenliği, gelişmiş enzimler, değiştirilmiş enzimler ve değiştirilmiş metabolik yollar (Schmieder and Edwards 2012).

2.10 Direnç Mekanizmaları

Hayvan ve insan kökenli çok sayıda Gram negatif ve Gram pozitif bakteri, antibiyotiklerin keşfinden bu yana bir dizi antibiyotik direnç mekanizması geliştirmiştir (Džidić *et al.* 2008).

Fusidik asit ve novobiyosin dahil terapötik açıdan önemli birkaç antibiyotiğe karşı stafilokok direncinin kaynağının kromozomal mutasyon olduğuna inanılmaktadır. S. *aureus* kromozomu üzerinde, dirençle ilgili çeşitli belirleyiciler yerleştirilmiştir. Organizma zaman zaman, daha az öldürücü formlar doğuran antibiyotik direncine neden olan kromozomal nokta mutasyonlarından olumsuz etkilere maruz kalabilir. Bu nedenle, yeni özelliklerin kazanılmasının, bakterilerin doğal ortamlarında yaşama yeteneklerini bozmadan önemli bir süre boyunca gerçekleşeceği varsayılmaktadır. Bu nedenle, evrimsel bir bakış açısından, kromozomal değişikliklerin birikmesi, çoklu ilaca dirençli bakterilerin aniden ortaya çıkmasını açıklamak için yetersiz görünmektedir. Gen transferlerinin keşfedilmesi ve bakterilerin ek genetik bilgi içeren ekstrakromozomal veya plazmit DNA'yı alabildiğinin fark edilmesi, antibiyotiğe dirençli patojenlerin erken ortaya çıkmasında rastgele mutasyonun sahip olduğu çok az rolün altını çizer. Ayrık genetik direnç birimleri bakteri suşları arasında aktarılabildiğinden ve düzenli bir şekilde hücrelerden geri dönüşümsüz olarak kaybolabildiğinden, plazmit DNA molekülleri mevcuttur. Stafilokoklar, tolerans için gen değişimlerine sahip plazmitlere sahip olduklarından, gram-negatif bakteriler gibi antibiyotik direnci gösterirler (Lyon ve Skurray 1987).

Penisilin keşfedildikten sonra *S. aureus* enfeksiyonlarının tedavi edilebileceği, ancak direncin geçici olduğu ortaya çıkmıştır. Metisilin 1959'da geliştirilip piyasaya sunulduğunda, penisilinazlara karşı garantili bir koruma sağladığına inanılıyordu, ancak metisiline dirençli *S. aureus*'un (MRSA) ortaya çıkması yalnızca 3 yıl sürdü. Kaçınılmaz olarak daha çok ilaca dirençli çeşitler üretti. Çoklu ilaca dirençli *S. aureus* artık MRSA kısaltması ile anılmaktadır. En yaygın antibiyotiğe dirençli risklerden biri olan bakteriyel enfeksiyonlar oldukça tehlikeli olabilir. Penisilin benzeri B-laktam ilaçları MRSA'yı tedavi edemez (Sengupta *et al.* 2013).

Glikopeptitler, daptomisin, tigesiklin, linezolid ve hatta seftobiprole ve seftarolin gibi bazı yeni laktamların tümü MRSA'ya karşı aktiviteye sahip olmaya devam etmektedir (Perez *et al.* 2008). MRSA, birçok epidemiyolojik bağlamda gelişme ve yayılma söz konusu olduğunda zaman içinde dikkate değer bir uyum yeteneği göstermiştir. Sonuç olarak, MRSA enfeksiyonlarının dağılımı bağlantılıdır ve bu durum, yalnızca HAI'lere dikkat eden enfeksiyon kontrol programları için bir sorun teşkil eder (Ventola 2015).

Herhangi bir tıbbi prosedürü veya hastaneyi ziyaret etmemiş sağlıklı toplum üyeleri düzenli olarak TK-MRSA ile enfekte olsa da, MRSA sıklıkla hastanelerdeki enfeksiyonlarla bağlantılıdır. Farklı Mec gen kümelerine sahip olmasına rağmen, CA-MRSA, çoğu özelliği MRSA ile paylaşır. Ayrıca sitotoksik olan Panton-Valentine lökosidin genini içeren yeni patojenite genleri biriktirmiştir. Bunlar tanınmış sinyalizasyon sistemlerinin kontrolü altındadır (Piddock 2006). Gram-negatif bakteri *Acinetobacter*, çoğunlukla mekanik ventilasyon alan kritik hastaları etkiler ve pnömoni veya kan dolaşımı enfeksiyonlarına neden olabilir. Genellikle son savunma hattı olarak görülen karbapenemlerin bile bazı *Acinetobacter* türlerine karşı etkisiz olduğu bulunmuştur (Ventola 2015). Bu organizmanın B-laktamaz edinmesi, çoklu ilaç akış pompalarının yukarı regülasyonu, aminoglikozitlerin mutasyonu, geçirgenlik kusurları ve hedef lokasyonların değişmesi, antibiyotiklere direncinin altında yatan mekanizmalardan bazılarıdır (Lee *et al.* 2017).

A. *baumannii,* -laktamların -laktamazlar tarafından inaktivasyonunu içeren önemli bir antibiyotik direnç mekanizmasına sahiptir. Traglia *et al.* (2014)'e göre, son araştırmalar

A. baumannii'nin genomunda yüksek frekansta yabancı DNA'ya sahip olduğunu ve eksojen DNA'yı dahil etme konusunda doğal olarak yetkin olduğunu göstermiştir, bu da bu patojenin sıklıkla yatay gen transferine uğradığını düşündürmektedir (Lee *et al.* 2017). *A. baumannii*'de zapA, zipA, blhA ve ftsK gibi hücre bölünmesiyle ilgili bazı genler, -laktamlara karşı doğal dirençle bağlantılıdır (Knight *et al.* 2016).

A. baumannii'nin son derece yüksek genomik plastisitesi, çoklu ilaç direnci ile sonuçlanan direnç mekanizmalarının hızlı bir şekilde birikmesine izin verir. *A. baumannii*'nin integronların, transpozonların ve plazmidlerin transferi de dahil olmak üzere çeşitli işlemler yoluyla bakterinin çoklu ilaç direncinin temel nedeni olduğu görülmektedir ve bu da bazen direnç adaları olarak bilinen antibiyotik direnci gruplarının oluşumuyla sonuçlanır (Poirel *et al.* 2011).

Tüberküloz (TB) enfeksiyonlarını tedavi etmede ve iyileştirmede başarılı olan birinci basamak ilaçlar arasında izoniazid ve rifampisin bulunur, ancak *Mycobacterium tuberculosis* bazen bu ilaçlardan bir veya daha fazlasına karşı direnç geliştirebilir. Direnç mutasyonlarının art arda birikmesiyle, antibiyotiklerin dikkatsiz kullanımı ve sıklıkla daha fazla yan etkinin bir sonucu olarak *M. tuberculosis*'i hızla MDR, XDR ve nihayetinde TDR'den evrimleşmeye itmiştir (Fonseca *et al.* 2015). XDR-TB, çoğu TB ilacında olduğu gibi izoniazid veya üç ikinci basamak enjekte edilebilir ilaçtan herhangi biri ile tedavi edilemez. Sonuç olarak, XDR-TB'li hastalar kendilerine sunulan daha az tedavi seçeneğine sahiptir (Golkar *et al.* 2014). MDR-TB'li hastalar sıklıkla iki yıl veya daha uzun süreli tedavi görürler ve onlara daha az etkili, daha zararlı ve çok daha pahalı olan (florokinolonlar ve enjekte edilebilir aminoglikozidler gibi) ikinci basamak ilaçlar verilir. XDR-TB hastalarının prognozu çok kötüdür ve bu suşların yaygınlaşması antibiyotik öncesi günlere dönüş potansiyelini artırır (Gagneux *et al.* 2006).

Yetersiz tedavi uyumu, yetersiz ilaç dozları veya alternatifleri, düşük ilaç kalitesi ve uygulanan ilaçların hastaya bağlı farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri, bir hastada de novo ilaç direnci gelişmesine yol açabilir. Son yıllarda tüberküloz tedavisinde sıklıkla kullanılan ilaçlara karşı kazanılmış dirence neden olan birçok faktör tanımlanmıştır (Fonseca *et al.* 2015). Son araştırmalar, M. *tuberculosis*'in ilaca dirençli

suşlarının, daha önce inanıldığından çok daha karmaşık süreçler ve yollarla evrimleştiğini ve yayıldığını ortaya koymuştur (Fonseca *et al.* 2015).

M. tuberculosis'te ilaç direncine, belgelenmemiş yatay ilaç direnci gen aktarımından ziyade çoğunlukla gen mutasyonları neden olur. KatG, ndh, ethA, tlyA, folC genleri ve diğerleri, M. *tuberculosis*'te kazanılmış ilaç direncinde rol oynar. Bu gen değişikliklerinin getirdiği artan gen ekspresyonu veya enzimatik aktiviteler, *Mycobacterium* hücrelerini antibakteriyel ilaçların etkisine karşı korur (Nguyen 2016).

Bunlara ek olarak, klinik olarak anlamlı ilaç direncinin zaman içinde gelişebileceğine ve sıklıkla daha yüksek direnç seviyelerine kapı açan düşük seviyeli bir mutasyonla başlayan birçok adımı içerebileceğine dair göstergeler vardır. Bu sonuçların klinik sonuçlarına bakmak önemlidir (Fonseca *et al.* 2015). Dünya çapında tüm bakım tesisi enfeksiyonlarının %10'una, nozokomiyal ve toplum kökenli pnömoninin yaygın bir nedeni olan *Pseudomonas aeruginosa* neden olmaktadır (Matta *et al.* 2018). Antibiyotiklerin yanlış kullanımı nedeniyle, P. *aeruginosa*'nın antibiyotik direncinin gelişimi uluslararası olarak yayılmaktadır (Yayan *et al.* 2015).

Epidemiyolojik sonuca göre, *P. aeruginosa* ile ilaca dirençli enfeksiyonların morbiditeyi, mortaliteyi, ameliyat gerekliliğini, hastanede kalış süresini ve devam eden tedavi ihtiyacını ve ayrıca enfeksiyonu tedavi etmenin genel masrafını önemli ölçüde artırma olasılığı daha yüksektir (Lister *et al.* 2009, Gasink *et al.* 2006). Direnç mekanizmaları elde etmek için, *P. aeruginosa* bunları ya mobil genetik elementler üzerinde edinebilir ya da genleri kodlayan mekanizmaların ekspresyonunu ve/veya etkinliğini değiştiren mutasyon süreçlerinden geçebilir (Lister *et al.* 2009).

2.10.1 *P. mirabilis*'in antibiyotik direnci

P. mirabilis suşları arasındaki antibiyotik direncin küresel olarak yayılması, tıbbi yönetimi karmaşık hale getirmiştir. Tanımlanan SMZ-TMP direncine ek olarak B-laktamlara, nitrofurantoin ilacına, aminoglikozitler grubuna, sülfonamidlere karşı direnç

de belgelenmiştir (Ma and Wang 2013, Adamus-Bialek *et al.* 2013). Örneğin, izolatların çoğu tetrasikline dirençlidir (O'Hara *et al.* 2000).

Bu organizmanın üriner kateterlerdeki üriner taşlara gömme eğilimi nedeniyle tedavi başarısızlıkları meydana gelebilir. Polimiksin B, protegrin, LL-37 ve defensin, *P. mirabilis*'in özellikle dirençli olduğu antimikrobiyal peptitlerden sadece birkaçıdır. Bu direnç, ZapA ve LPS değişiklikleri gibi hücre dışı proteazlara bağlıdır (McCoy *et al.* 2001, Belas *et al.* 2004).

3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışmada Kullanılan Makine ve Teçhizat

Çizelge 3.1'de bu çalışmada kullanılan makine ve teçhizatlar listelenmiştir.

Çizelge 3.1 Çalışmada kullanılan makine ve teçhizat

Makine/Teçhizat	**Şirket**	**Ülke**
Otoklav	Sakura	Japonya
Vortex	Stuart	İngiltere
Anaerobik Kavanoz	Yamato	Japonya
Santrifüj	Eppendrpf	Almanya
Kuluçka makinesi	Yamato	Japonya
Damıtıcı	Gallenkamp	İngiltere
Fırın	Memert	Almanya
Işık mikroskobu	Olympus	Japonya
Manyetik karıştırıcı ocak gözü	Gallenkamp	İngiltere
Medikal Derin Dondurucu	Sanyo	Japonya
Yarı otoanalizör	Biochemistry analyzer	Çin
pH ölçer	Gallenkamp	İngiltere
Terazi	Shimdzu	Japonya
Buzdolabı	Concord	Fransa
Hassas terazi	Sartorius	Almanya
Dijital kamera	SONY	Japonya
Su banyosu	Gallenkamp	İngiltere
Elektrik dengesi	Mettler	İsviçre

3.2 Kimyasallar

Çizelge 3.2'de, bu araştırmada kullanılan kimyasallar gösterilmektedir.

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kimyasallar

Kimyasal	**Menşei (Ülke)**
Agar agar	Himedia (Hindistan)
Aseton	BDH (İngiltere)
Baryum klorür ($BaCL_2\,H_2O$)	BDH (İngiltere)
Borik asit	BDH (İngiltere)
Bromotimol Mavisi	Fluka (İsviçre)
H_2O_2	BDH (İngiltere)
$CuSO_4$, $7H_2\,O$	BDH (İngiltere)

Çizelge 3.2 Çalışmada kullanılan kimyasallar (Devam)

Kimyasal	**Menşei (Ülke)**
Etanol %96	α-Alfa (Hindistan)
Glikoz	BDH (İngiltere)
Metanol	α-Alfa (Hindistan)
HCL	BDH (İngiltere)
Iyot kristali	BDH (İngiltere)
KH_2PO_4	Sigma (Almanya)
KOH	BDH (İngiltere)
Mannitol	Fluka (İsviçre)
Kloroform	α-Alfa (Hindistan)
Metil yeşili	BDH (İngiltere)
Metil kırmızısı	BDH (İngiltere)
Mineral yağ	Sigma (Almanya)
NNNN-(tetrametil-p-fenilen diamin dihidroklorür	Fluka (İsviçre)
Na_2HPO_4	BDH (İngiltere)
NaCI	BDH (İngiltere)
NaOH	BDH (İngiltere)
Pepton	Bioliff (İtalya)
Potasyum iyodür KI	Fluka (İsviçre)
Nişasta	Bioliff (İtalya)
Sülfürik asit	BDH (İngiltere)
Tripton	BDH (İngiltere)
Tween 80	BioMérieux (Fransa)
Üre	BDH (İngiltere)
Maya özü	Bioliff (İtalya)
Ksilen	BDH (İngiltere)
Gliserol	BDH (İngiltere)
α-naftol	BDH (İngiltere)

3.3 Gram Negatif Bakteriler için Antibiyotik Diski (NCCL'ler)

Bu çalışmada Gram negatif bakteriler için kullanılan antibiyotik diski ve malzemeleri Çizelge 3.3 ve Çizelge 3.4'te listelenmiştir.

Çizelge 3.3 Gram negatif bakteriler için antibiyotik diski (NCCL'ler)

Antibiyotikler	**Sembol**	**Konsantrasyon µg/disk**	**İnhibisyon bölgesi/mm**			**Üretici firma**
			R	**I**	**S**	
Seftazidim	CAZ	30	≤17	18-20	≥21	Biyoanaliz
Piprasilin	PRL	100	≤17	18-20	≥21	=
Ertapenem	ETA	30	≤14	17-15	≥18	=
Sefazolin		30	≤14	17-15	≥18	=
Sefoksitin	FOX	30	≤14	17-15	≥18	=
Ampisilin	AM	10	≤13	14-16	≥17	=
Sefepim		5	≤15	16-18	≥19	=
Tobramisin	TOB	10	≤12	13-14	≥15	=

Çizelge 3.3 Gram negatif bakteriler için antibiyotik diski (NCCL'ler) (Devam)

Antibiyotikler	Sembol	Konsantrasyon µg/disk	İnhibisyon bölgesi/mm			Üretici firma
			R	I	S	
Gentamisin	CN	10	≤12	13-14	≥12	=
Amikasin	AK	30	≤14	15-16	≥17	=
Imipenem	IM	10	≤19	20-22	≥23	=
Levofloksasin	LEF	15	≤13	17-14	≥23	=
Tigesiklin	TI	10	≤8	-	≥8	=
Trimetoprim	TMP	5	≤10	11-15	≥16	=
Siprofloksasin	CIP	5	≤15	16-20	≥21	=

Çizelge 3.4 Antibiyotik diski için kullanılan diğer malzemeler

Malzeme	Şirket (Ülke)
Aşılama Iğnesi, Tel Döngü	Himedia (Hindistan)
Mili Gözenekli Filtre	Whatman (İngiltere)
Benson Brülör	Almanya
Slides & Cover-Slide, Tüp Rafı,	BDH (İngiltere)
Erlen, Dereceli Silindir Ve Cam Flakon	Himedia (Hindistan)
Pamuk, Yıkama Şişesi	TÜRKİYE
Mikropipet Ve Uçlar	Marka-W (Almanya)
Mikro Şırınga	KLOEHN Co., (ABD)
Millipore Filtre Ünitesi & Parafilm	Difco (İngiltere)
Manyetik Karıştırıcı	Gallenkamp (İngiltere)
Su Geçirmez Bardaklar	Volac (İngiltere)
Tek Kullanımlık Petri Kabı Ve Uçak Tüpü	Himedia (Hindistan)
Steril Bezler Ve Tahta Çubuklar	Medic (İtalya)
Aşılama Pipeti	Himedia (Hindistan)

3.4 Kültür Ortamları

3.4.1 Kullanıma hazır kültür ortamı

Üretici firmanın talimatları doğrultusunda hazırlanarak kullanılmıştır.

3.5 Laboratuvarda Hazırlanan Besiyeri

3.5.1 Kanlı agar besiyeri

Petri kaplarına her biri yaklaşık 15 mL olacak şekilde döküldü. *Proteus mirabilis* izolatlarını tanımlamak için kullanılır.

3.5.2 Simon sitrat agar ortamı ve üçlü şeker demiri (TSI) agarı

Bu agarlar hazırlandıktan sonra, otoklavlandılar ve pH'ları 7 olacak şekilde ayarlandıktan sonra *Proteus mirabilis* izolatlarını tanımlamak için kullanıldı.

3.5.3 Fenilalanin deaminaz (PAD) ortami

Bu ortam Holt *et al.* (1994) tarafından yapılan çalışmaya göre, 10g L-fenilalanin ve 15g triptonun 1 litre damıtılmış suda birleştirilip, otoklav yapılıdıktan sonra pH'sının 7,0'a getirilmesiyle hazırlanmıştır.

3.5.4 Indol medya

Proteus mirabilis izolatlarının tanımlanmasında kullanılan bu besiyeri, Atlas *et al.* (1995)'e göre, 1 L damıtılmış su içinde 15 g triptonun eritilip, pH'sının 7,0'a getirilerek otoklav yapılmasıyla hazırlanmıştır.

3.5.5 Luria-bertonia broth (LB) ortamı

Bu ortam, Atlas *et al.* (1995)'e göre, 5 g sodyum klorür, 5 g maya ekstraktı ve 10 g triptonun 1 L damıtılmış su içinde eritilip, pH'sının 7,0'a getirilerek otoklav yapılmasıyla hazırlanmıştır.

3.5.6 Modifiye regoza broth (MRS) ortami

DeMan (1960)'ta belirtilen yönteme göre gerekli malzemelerin 1 L damıtılmış su içinde eritilipnkarıştırılmasıyla hazırlanmıştır.

3.5.7 Jelatin medya

Beyin-kalp infüzyonu için sıvı besiyerinin pH'sı, %12 çözünmüş jelatin eklendikten sonra 6 olacak şekilde ayarlanır ve otoklavlanır. Bu besiyeri kullanılarak *Lactobacillus* türleri tanımlanmıştır (Baron *et al.* 1994).

3.5.8 Arginin MRS et suyu

Bu ortam et suyuna Arginin -monohidroklorür eklenip, pH'sının 6'ya ayarlanması ve ardından otoklavlanması ile hazırlanır. Bu besiyeri kullanılarak *Lactobacillus* türleri tanımlanmıştır (Harrigan and McCance 1976).

3.5.9 Turnusol sütü ortamı

1 litre distile suya (100g) yağsız süt ve (5g) turnusol ilave edilerek pH değeri 6'ya düşürülerek ve karışımın otoklavlanmasıyla *Lactobacillus* türlerinin yetiştirilmesinde kullanılan bu besiyeri yapılmıştır (Baron *et al.* 1994).

3.6 Çözeltiler ve Tamponlar

3.6.1 Fosfat tampon salin (PBS)

Cruikshank *et al.* (2001)'e göre şu şekilde yapılmıştır: 8g NaCl, 0,2g KCl, 0,2g KH_2PO_4 ve 1,15g Na_2HPO_4 ile 1 litre distile su (üroepitelyum ve bakteri) içinde eritildikten sonra otoklavda steril edilip hücrelerin korunması amacıyla kullanılmıştır.

3.6.2 Fiksatif çözüm

10 mL asetik asit ve 30 mL metanolün birleştirilmesiyle yapılmış ve yapışma testi için kullanılmıştır.

3.7 Oksidaz Testi Reaktifi

Gerektiğinde kullanılmak üzere %1 N, N, N, N-tetrametil-p-fenilen diamin dihidroklorür içeren steril distile su solüsyonu hazırlanmıştır (Baron *et al.* 1994).

3.7.1 Katalaz reaktifi

Koyu renkli bir şişede, stok çözeltiden hidrojen peroksit (%3) hazırlanır ve izolatların katalaz yapma kapasitelerini test etmek için kullanılmıştır.

3.7.2 Metil kırmızı reaktifi

300 mL %95 etanol, 0,1 g metil kırmızısı ile karıştırıldı ve daha sonra şekerlerin tam olarak kullanıldığını ve asetil metil karbinol oluşumunu tespit etmek amacıyla karışım Distile Su ile 500 mL'ye çıkarılarak hazırlanır.

3.7.3 Voges-proskauer reaktifi

Bu reaktif iki çözeltiden oluşur:

Çözelti A: 5 gram -naftol, -naftol oluşturmak için 100 cc saf alkol (etanol, %96) içinde eritilir.

Çözelti B: 40gram KOH, %40 KOH yapmak için 100 mililitre distile su içinde çözülür. Karışık asit fermantasyonu üretmek ve sadece kısmen kullanılmış şekerleri tespit etmek için kullanıldı.

- İyodür çözeltisi: 2,03gram (I) ve 5,23gram KI, 90 mililitre distile su içinde eritildi ve ardından hacim distile su ile 100 mililitreye çıkarıldı ve 4°C'de saklandı.
- Nişasta solüsyonu: (1) gram çözünür nişasta 100 mL distile su içinde çözüldü, şişe 10 dakika suya daldırıldı ve ardından bir hafta 4°C'de tutuldu.

3.8 Sterilizasyon

İki sterilizasyon yöntemi kullanıldı:

3.8.1 Nemli ısı sterilizasyonu

Burada ortam ve solüsyonlar otoklavda 15 dakika 121°C'de (15 Ib/in^2) sterilize edildi.

3.8.2 Membran sterilizasyonu (Filtrasyon)

0,22 m çapında mili gözenekli filtreler kullanılarak antibiyotik solüsyonu ve *L. plantarum* ve *L. acidophilus* kültürlerinin filtre ürünleri sterilize edildi.

3.9 İdrar Örneği Toplama

3 Ocak-6 Ocak 2022 tarihleri arasında Kerkük Şehrindeki Azadi Hastanesi ve AL-Jumhuri Hastanesindeki hastaların orta akım idrar örnekleri steril tüplere alındı. Mümkün olan en kısa sürede 250 numune aseptik olarak toplandı ve laboratuvara teslim edildi.

3.9.1 İdrar örneğinden bakteriyel izolasyon

Kanlı agar ve MacConkey agar plaklarına tek öze dolusu seyreltilmemiş idrar örneği yerleştirildi. Plakalar daha sonra gece boyunca 37°C'de inkübe edildi. Laktozu sindirmeyen, oksidaz için yapılan test negatif olan tek koloniler, kanlı agarda sürü haline getirildikten sonra kana ve MacConkey agarına aktarıldı. Prosedürü ikinci bir teşhis için kullanmadan önce, saflığını sağlamak için birçok kez tekrarlandı.

3.9.2 *Proteus mirabilis*'in bakımı

Mainiatis *et al.* (1982)'e göre, bakteri izolatlarının bakımı şu şekilde gerçekleştirilmiştir:

Bakteri izolatları, kısa süreli saklama için MacConkey agar plakalarında birkaç hafta canlı tutuldu. Daha sonra, 4°C'de tutularak plakaların üzerine sıkıca parafilm yerleştirildi.

Orta Süreli Saklama: Birkaç ay boyunca, bakteri izolatları stab kültürlerinde tutuldu. Bu tür kültürler, 2-3 cc besleyici agar ortamı ile küçük vidalı kapaklı şişelerde 4°C'de saklandı.

3.10 *Proteus mirabilis*'in Tanımlanması

3.10.1 *Proteus mirabilis*'in mikroskobik incelenmesi

Hücrelerin şeklini, gruplaşmasını, tepkisini ve sporsuz oluşumunu incelemek için, bir mikroskop lamı üzerine yerleştirilmiş *Proteus* izolatlarının bir halkasını renklendirmek için gram boyama kullanıldı (Atlas *et al.* 1995).

3.11 Api 20E Tanımlaması

Seçilen birkaç MacConkey agar kolonisi, tanımlama prosedürünün bir parçası olarak bir Api 20E mikrotüp galerisine alt kültürlendi. Bu teknikle, kaplama ortamında yetiştirilen tek bir koloni, 20'den fazla yaygın biyokimyasal tahlil gerçekleştirmek için kullanılmaktadır. Şeker fermantasyonu ve biyokimyasal test, bu basitleştirilmiş sistemde uygun substratları içeren ve geçirimsiz plastik şeritlere (galeriler) tutturulmuş steril plastik mikrotüpler içinde gerçekleştirilen testlerden sadece ikisidir.

Galeriler, nemli bir ortam oluşturmak için steril bir mera pipeti ve bir plakaya konan beş mililitre musluk suyu kullanılarak enfekte edildi. Tepsi daha sonra 37°C'de 24 saat inkübe edildi. Galeriyi okumak için reaktifin eklenmesinin ardından, her bir pozitif reaksiyona,

testin kendi grubunun neresine düştüğüne bağlı olarak 1, 2 veya 4 değeri verildi. Daha sonra 0 ile 7 basamak arasında bir değer tespit edildi ve bu daha sonra kimliği belirlemek için dizinde arandı.

3.12 Virülans Faktörlerini Tespit Etmek için Kullanilan Testler

3.12.1 Proteaz testi

Sterilize edilen, soğumaya bırakılan, katılaşan ve 37ºC de 7 gün inkübe edilen süt besiyeri kullanılarak, incelenen mantarların 7 mm çapında olanları proteaz enzimi üretme kapasitesini test etmek için incelendi (Dostál *et al.* 2003).

3.12.2 Hemolizin testi

Bu test, bakterilerin hemoliz yapabildiğini belirlemek için kanlı agar, koyun besiyeri ortamında gerçekleştirildi. Örnekler 37°C'de 1-5 gün inkübe edildikten sonra implantasyon bölgesi çevresinde yarı saydam halelerin varlığı ve 7 mm çapında ve 7 günlük bakteri kolonisinin kenarının bir kısmı besiyerine yerleştirildi (Jabber and Qasim 2015).

3.13 Disk Difüzyon Yöntemiyle Antibiyotik Duyarlılık Testi (Kirby Bauer Testi)

Aşılamanın hazırlanması ve test plakasının aşılanması: Test edilen bakteri için aşı oluşturuldu. Log fazında inokulum oluşturmak için, 5 mL sıvı kültür içeren yeni bir test tüpüne tek bir koloni yerleştirildi ve 37ºC'de 24 saat kültürlendi. Daha sonra inoküluma steril bir pamuklu çubuk yerleştirildi ve karşılaştırma ve 0,5 numaralı McFarland tüpü kullanılarak ayar yapıldıktan sonra bir Muller-Hinton agar plakasının üstünden eşit şekilde yayıldı (Mahon ve Manuselis 2000).

Sonuçların okunması (Mahon ve Manuselis 2000): İnkübasyondan sonra her inhibitör bölgenin çapı milimetre (mm) olarak ölçüldü. İzolatı inhibisyon bölgesi standartlarıyla

karşılaştırarak, belirli bir ilaca duyarlı, orta düzeyde veya dirençli olup olmadığı belirlendi.

3.14 İstatistiksel Analiz

Veriler, GraphPad Prism 5,0'daki tek yönlü varyans analizi kullanılarak incelenmiştir. Çalışmalar üç farklı yöntemle gerçekleştirilmiş ve sonuçlar standart hata ile beş tekrarın ortalaması olarak sunulmuştur.

4. BULGULAR VE TARTIŞMA

4.1 Numune Dağılımı

Çizelge 4.1'de idrar numunelerinin bakteri üremesi ve cinsiyete göre nasıl geliştiği görülmektedir. Toplam 250 idrar örneği, 130 (%52) erkek ve 120 (%48) kadın olarak ayrılmıştır. Bulgular ayrıca 93 idrar örneğinin kanlı agar ve MacConkey agar kültürlerinde bakteri üremesi açısından pozitif test ettiğini ortaya koymuştur. Verilere göre, numunelerin 157'si (%62,8) bakteri üremesine dair hiçbir kanıt göstermemiştir. Bu üreme göstermeyen örneklerin cinsiyete göre dağılımı, 71 erkek (%45,2) ve için 86 kadın (%54,8) olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.1 İdrar örneklerinin bakteri üremesine ve cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet / Kültür sonuçlar	Erkek		Dişi		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
-kültür (büyüme yok)	71	45,2	86	54,8	157	62,8
+kültür	59	63,4	34	36,6	93	37,2
Toplam	130	52	120	48	250	100

Qaddoorri *et al.* (2015)'e, göre Bağdat'ta çeşitli hastanelerde tedavi gören hastalardan alınan 185 klinik idrar örneğinden 45'inde (%24,3) *Proteus* türleri belirlendi ve bunların 30'u (%67) *P. mirabilis,*15'i ise (%33) *P. vulgaris* olarak teşhis edildi.

Bu bulgular, idrar örneklerinin sırasıyla %84 ve %83'ünün pozitif kültürlere sahip olduğunu keşfeden (Al-Bayati 1999, Younis *et al.* 2015) tarafından gerçekleştirilen çalışmaların sonuçları ile uyumsuzken Zymbaboy'da idrar örneği kültürlerinin %27'sinin pozitif olduğunu keşfeden Obi *et al.* (1996) sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir.

İzolat yüzdelerindeki eşitsizlik, sorgulanan hastanelerin büyüklüğü, örneklerin toplandığı zamanda ve toplanmadan önce alınan ilaçlardaki farklılıklardan kaynaklanabilir. Bakterilerin çok sayıda virülans faktörü, İYE oluşturmak için çok önemlidir ve bu faktörlerin bazıları, enfeksiyonu idrar yolunun çeşitli bölgelerine yaymak için daha

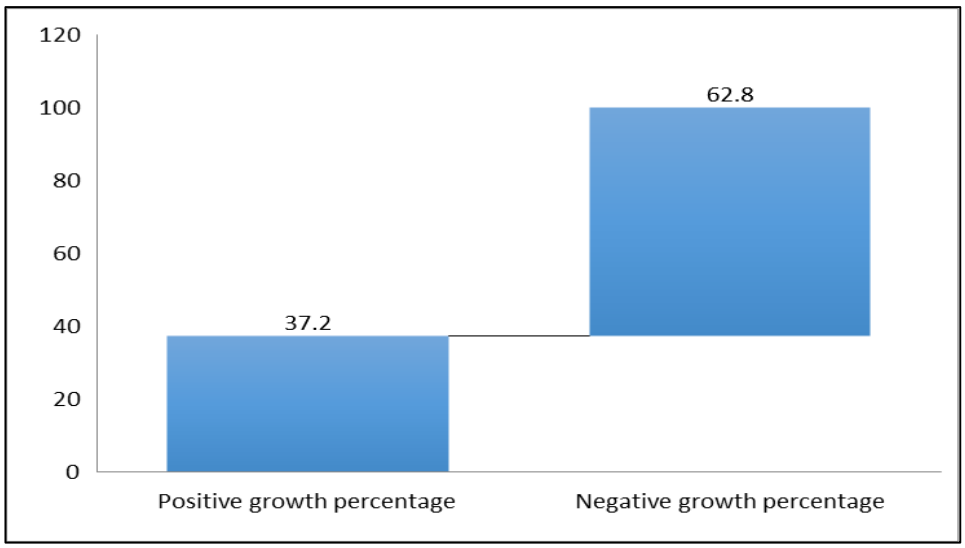
önemli görünmektedir. Bu virülans özellikleri arasında flagella, üreaz sentezi ve bağlanma kapasitesi yer alır (Burall *et al.* 2004).

Çizelge 4.1'deki sonuçlar, *Proteus*'un her iki cinsiyette de yaygın olduğunu, ancak izole edildiği 59 erkek izolatında yüzdenin (%63,4) daha yüksek olduğunu göstermektedir. Bu sonuç, *Proteus*'un erkeklerde izolasyon yüzdesinin (%63,5) kadınlardan (%36,5) daha yüksek olduğunu tespit eden Al-Jeboury and Baker (2008)'in çalışması ile benzerlik göstermektedir (Stamey 1975).

4.2 Bakteriyel İzolasyon ve Tanımlama

4.2.1 İzolasyon

Kanlı agar ve MacConkey agarda 250 idrar örneğinin kültürü için 37°C'de 48 saatlik inkübasyon süresi kullanılmış, bunun sonucunda kanlı agarda örneklerin %23'ünde ve MacConkey agarda örneklerin %14,2'sinde bakteriyel izolatlar görülmüştür. Sırasıyla örneklerin %62,8'i kullanılan besiyerlerinin her birinde negatif büyüme göstermiştir (Şekil 4.1).

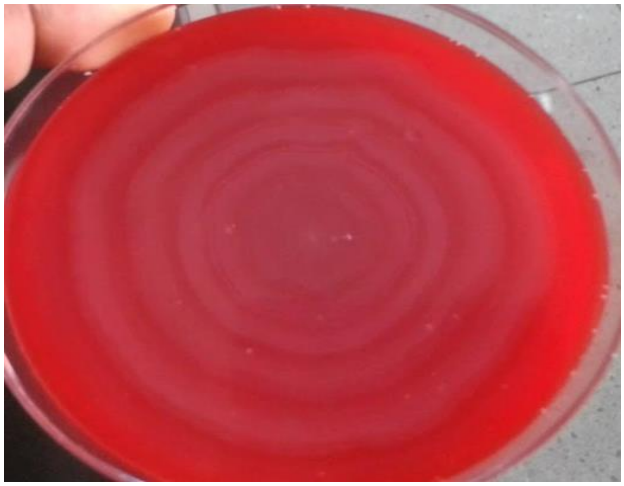


Şekil 4.1 İYE hastalarında *P. mirabilis* izolasyon oranının yüzdesi

Elde ettiğimiz sonuçlar, izolat oranlarının sırasıyla %7, %8 ve %18 olduğunu bulan başka bir çalışmanın sonuçlarıyla örtüşmemektedir (Khalaf 2014, Jabur *et al.* 2013, Al-Taai 2010). Çalışmamızda bulunan üro-patojenler, yerel veya uluslararası olarak çeşitli ülkelerde yürütülen çok sayıda yapılan araştırmalarda tespit edilenler ile aynıdır (Nielubowicz and Mobley 2010, Karki *et al.* 2004, Mansour *et al.* 2009).

4.2.2 *P. mirabilis'in* tanımlanması

Proteus izolatları başlangıçta *Proteus* cinsinin üyeleri olarak kanlı agarda oğul verme yeteneği ile tanımlandı ve McConkey agarda gelişim gösteren bakteriler soluk renkte gözlemlendi (Şekil 4.2).



Şekil 4.2 Seçici ortamda *P. mirabilis*

Mikroskopi de dahil olmak üzere bir dizi alt uygulama için laboratuvarda spor stoklarını hazırlama ve sayma yöntemleri kullanılmıştır. Ortam, nötr bir kırmızı pH göstergesine sahip olabilir (MacFaddin 2000, Harley and Prescott 2002, Atlas 2005).

Proteus spp. izolatlarını belirlemek için birkaç biyokimyasal deney gerçekleştirilmiştir (Çizelge 4.2, Şekil 4.3). Çizelge 4.2'ye göre, bu izolatlardan 15'i Katalaz, metil Kırmızısı, H_2S üretimi, üreaz ve motilite açısından pozitif sonuç verirken, oksidaz İndol, Voges Proskauer, Simon sitrat ve manitol fermantasyon testlerinde negative sonuç vermiştir ve

bu bulgular Stankowska *et al.* (2008) bulgularıyla uyumluluk göstermektedir. Şekil 4.3'te toplam 250 örneğin 93'ünün (%37,2) pozitif olduğu gösterilmektedir.

Çizelge 4.2 *P. mirabilis* için yapılan biyokimyasal testler

İzolat	Katalaz	Oksidaz	I	M	Vi	C	TSI	Üreaz	Hareketlilik	Mannitol Fermantasyonu
			İndol	MR	VP	Simon sitrat	H_2S Üretme			
S1	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
Ö2	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S3	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S4	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S5	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S6	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S7	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S8	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S9	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S10	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
Ö11	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
Ö12	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S13	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
Ö14	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-
S15	+	-	-	+	-	-	+	+	+	-



Şekil 4.3 API 20 sistemi ile *P. mirabilis*'in tespiti

4.3 Antibiyotik Duyarlılık Testi

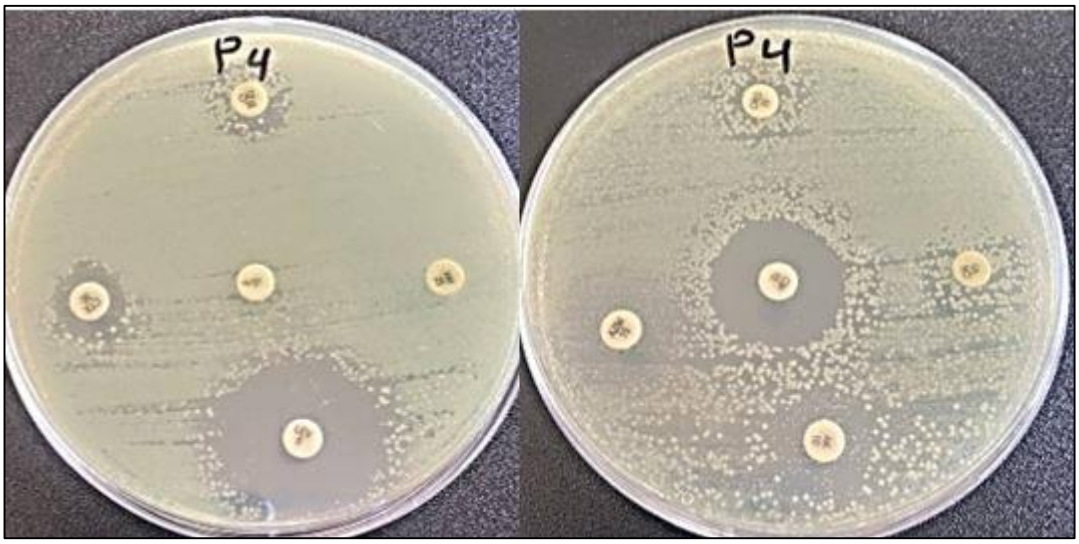
Sotto *et al.* (2001) 'e göre, aşırı veya gereksiz miktarda ilaç kullanımı, bireyler arasında direnç mekanizmalarının yayılması, antibiyotik verilen hayvanlardan yemek yeme ve hızla artan nüfus, antibiyotik direncinin yayılmasına katkıda bulunan faktörlerdir. Antibiyotiğe dirençli mikropların ortaya çıkması önemli bir tıbbi sorundur (Blanco *et al.* 1997).

Bu çalışmanın sonuçları, ilaçların *Proteus mirabilis*'i nasıl etkilediğini değerlendirmek için geleneksel disk difüzyon tekniğinin sonuçlarıyla karşılaştırıldı (NCCLs). Çizelge 4.3 ve Şekil 4.4'e göre *P. mirabilis* izolatlarında antibiyotik direnci izolata veya antibiyotiğe göre farklılık göstermektedir. Tüm *P. mirabilis* izolatları duyarlılıklarına bağlı olarak her biri için pozitif veya negatif olarak değerlendirilmiştir.

Çizelge 4.3 *P. mirabilis*'in antibiyotiklere karşı duyarlılığı

***P. mirabilis* izolatları**	**AM**	**CN**	**AK**	**DA**	**LEF**	**TMP**	**CIP**	**IM**	**AZM**	**NA**
S1	R	R	S	R	S	R	S	S	S	S
Ö2	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R
S3	R	S	R	R	S	S	R	S	R	S
S4	S	R	S	R	R	R	S	S	R	S
S5	R	R	S	S	R	R	R	S	S	R
S6	R	R	S	R	R	R	R	S	S	R
S7	R	S	S	S	S	R	R	R	R	S
S8	S	R	S	R	R	R	S	S	R	S
S9	R	R	S	S	R	R	S	S	R	S
S10	R	S	S	S	R	R	R	R	S	S
Ö11	R	S	S	S	R	R	S	S	S	R
Ö12	S	S	S	R	S	R	R	S	R	S
Ö13	R	S	S	R	R	R	R	S	S	R
Ö14	R	R	S	S	R	S	S	R	R	S
S15	S	S	S	R	R	R	S	S	S	S
Yüzdeler (%)	66,7	53,3	6,7	60	73,3	86,7	53,3	20	46,7	33,3

AM: Ampisilin, CN: Gentamisin, AK: Amikasin, DA: Deoksiklin, LEF: Levoflaxin, TMP: Trimetoprin, IM: imipenem, NA: Naldixacid, AZM: Aztromisin, CIP: Siprofloksasin, R=dirençli, S=hassas



Şekil 4.4 *P. mirabilis* için taban tabana engelleyici antibakteriyel çaplar

Sonuçlar incelendiğinde izolatların %66,7'sinin ampisiline dirençli olduğunu ortaya çıkmıştır. Bu bulgular, *Proteus* izolatlarının sırasıyla %62'sinin ampisilin ve piprasiline dirençli olduğunu keşfeden (Ling *et al.* 2003) ile uyumluluk göstermektedir. Ayrıca, ampisilinin İYE izolatlarının hiçbiri üzerinde herhangi bir etkisi yoktur (Sahm *et al.* 2001). Bazı ilaçlara karşı yüksek direnç, bakterilerin bunlara karşı dirençli hale gelmesine neden olabilen yanlış kullanım ve kötü muhakemenin sonucu olabilir.

İmipenem ülkemizde nadiren kullanıldığı için antibiyotik direnci çok azdır. %20 imipenem direnci karbapenem direnci göstermiştir. Aminoglikozitler açısından, bu çalışma P. *mirabiis* izolatlarının gentamisin'e %53,3 dirençli olduğunu belirlemiştir, oysa Luzzaro *et al.* (2001) çalışmasında *Proteus* idrar izolatlarının %30 dirençli olduğunu bulmuştur. Bu sonuç, gentamisin direncinin %32 olduğunu belirleyen (Al-Taai 2010, Al-Talib and Habib 1986) ile uyumlu fakat %45 direnç tespit eden Kareem (2001) sonuçları ile uyumsuzdur.

Genel olarak bakteriler, aminoglikozidi değiştiren ve bunun ribozomlara bağlanmasını durduran modifiye edici enzimler üretirler; bu, bakterilerin genellikle aminoglikozitlere karşı koyma şeklidir. Gentamisin hastanelerde düzenli olarak kullanıldığından, aminoglikozidler idrar yolu enfeksiyonlarının tedavisinde çok önemlidir. Amikasine karşı düşük direnç %6,7 olarak gözlenmiş olup bu oran Luzzaro *et al.* (2001) tarafından tespit

edilen %1,6 ile uyumludur. Rusya'da yapılan bir çalışmada benzer şekilde amikasine dirençli izole edilmiş bakteri yüzdesinin sadece (%1) olduğunu belirlenmiştir (Stratchounski *et al.* 1998)

Sonuçlarda izolatların %53,3'ü siprofloksasin direnci pozitifti. Ancak, Mshana *et al.* (2009) siprofloksasin direncinin %93 olduğunu iddia ederken Ling *et al.* (2003) antibiyotik direncini %12 olarak bulmuşlardır. Ayrıca, izolatların %33,3'ünün yapılan incelemede nalidiksik aside dirençli olduğu tespit edilmiştir. Bu, Zhanel *et al* (2000) tarafından yapılan çalışmanın bulgularıyla uyumludur. İzolatlarda, trimetoprim'e karşı %86,7'lik bir direnç tespit edilmiştir. Al-Talib and Habib (1986)'ya göre, konjügatif bir plazmit tarafından taşınan dirençli bir genin yaratılması, nalidiksik aside karşı yalnızca %36'lık bir dirençle sonuçlanmıştır (Martínez-Martínez *et al.* 1998).

Bir lipoprotein, lipit çift tabakası ve lipopolisakkarit içeren *Proteus* izolatlarının ek dış sitoplazmik zarı çoklu ilaç direncinin nedeni olabilir (Mordi and Momoh 2009). Antibiyotik aşırı kullanımı ve kötüye kullanımı ilaç direnci ile ilişkilendirilmiştir, bu nedenle *Proteus* bunlara karşı bir direnç geliştirmiştir. Antimikrobiyal ajanlar Irak'ta düzensiz bir şekilde kullanılmaktadır.

Antibiyotik duyarlılığı için yapılan testlerin sonuçları, *Proteus* spp. geniş bir antibiyotik direnci spektrumu sergiler. Bir polisakkarit, lipoproteinler, lipit çift tabakası ve lipopolisakkaritlerden oluşan ek dış sitoplazmik membran bunun nedeni olabilir (Kadhum 2010).

Giraz enzimi, enzim üzerinde birçok bağlanma yeri bulunan bakteriyel antibiyotik siprofloksasin tarafından inhibe edilir. Bu antibiyotik nükleik asitlerin sentezini engeller. Bu, direnç riskini düşürerek idrar yolu enfeksiyonlarında tercih edilen antibiyotik haline getirir (Nester *et al.* 2004, Inabo and Obanibi 2006). Antibiyotiklerin hem insan hem de veterinerlik tıbbında yaygın olarak kullanılması, özellikle gram negatif bakterilerde yaygın olan antibiyotik direnç genlerinin evrimine yol açmıştır (Inabo and Obanibi 2006).

4.4 Virulans Faktörleri

Çizelge 4.4, tüm *Proteus* izolatlarının farklı oranlarda üreaz, proteaz ve hemolizin üretme yeteneğini göstermektedir. Çizelge incelendiğinde, üreaz %66,7, proteaz %46,7, hemolizin ise %33,3 olarak tespit edilmiştir.

Çizelge 4.4 *P. mirabilis* izolatlarının üreaz, proteaz ve hemolizin üretme yeteneği

***P. mirabilis* izolatları**	**Üreaz**	**Proteaz**	**Hemolizin**
S1	+	+	-
Ö2	+	+	+
S3	-	-	-
S4	+	-	-
S5	+	+	+
S6	+	-	-
S7	+	+	+
S8	-	-	-
S9	-	-	-
S10	+	+	+
Ö11	+	+	+
Ö12	-	-	-
S13	+	-	-
Ö14	-	-	-
S15	+	+	-
Yüzdeler (%)	66,7	46,7	33,3

Patojenik bakterilerin ev sahibi ortamlarına uyum sağlamak için evrimleştiği birçok yol vardır. Primer *P. mirabilis* virülans faktörlerinin insan üriner sisteminin enfeksiyonu ve kolonizasyonundaki işlevlerine ilişkin kavrayışımız, bunların miktar tayini ile tespit edilmektedir (Ulitzur 1998). Bu çalışma, *Proteus* türlerinin temel virülans faktörlerini keşfetmeye ve İYE hastalarından *Proteus* türlerinin izolasyon oranını belirlemeyi amaçlamıştır.

Bu sonuçlar, *Proteus* izolatlarının adezyon faktörü, üreaz, biyofilm ve aglütine insan kanı oluşturma bulgularına önemli destek sağlar. *P. mirabilis*'in biyofilm oluşturma kapasitesinin yanı sıra kirpikler ve pilusa sahip olması nedeniyle, epitel hücrelerine bağlanma kapasitesinin yüksek olduğu gösterilmiştir (Ehrlich *et al.* 2002, Rocha *et al.*

2007, Różalski *et al.* 1997). Kanlı agarda büyüdüğünde, birkaç farklı bakteri türü hemolizin üretebilir, bu da kolonilerin kendisinden çok az daha büyük olan hemoliz bölgelerine neden olur (Sharma *et al.* 2007). Konağın dokularına nüfuz etme ve bir organizmanın patojenik kapasitesini geliştirme yeteneği hemolizin üretimi ile sağlanır. Konak hücre zarında transmembranöz deliklerin gelişmesine de sitotoksik olan bu çok önemli virülans faktörü sebep olur (Cruickshank *et al.* 1973). İYE'lerin bir diğer önemli virülans özelliği hemolizin sentezidir. Hemolizinler böbrek epiteli üzerinde doğrudan sitotoksik etki yaparak skarlaşmaya neden olurlar. Alfa hemolizin ölümcül olabilen dermonekroz etkileri olan antijenik bir maddedir. RBC'ler, lökositler, epitel ve endotel hücreleri dahil olmak üzere çeşitli konakçı dokular ve hücreler de hemolizinler için tehlikelidir (Griffiths and McClain 1988).

P. mirabilis'in koyun RBC'lerini hemolize etme yeteneği, çok sayıda araştırmanın dikkatini çekmiştir. Çeşitli araştırmalardaki hemoliz oranları değişiklik gösterse de, hepsi bu bakterilerin koyun RBC'lerini hemolize etme konusundaki şaşırtıcı kapasitesini vurgulamaktadır (Mobley and Chippendale 1990, Mishara *et al.* 2001, Fraser *et al.* 2002).

Döring *et al.* (1981), jelatinin, agar plakaları üzerindeki mikroorganizmalardan hücre dışı proteazı saptamak için agar ve farklı kültür ortamı bileşimlerinde substrat olarak kullanıldığını tespit etmiştir. Hücre dışı proteaz, hücre yaşayabilirliği ve hücreler arası iletişim için çok önemlidir (Esposito *et al.* 1980). Ayrıca organizmanın aminoasit içeren ortamda büyümesi sırasında proteaz üretimi uyarılmıştır (Caballero *et al.* 2001). Bu mikroorganizmanın elastin, kollajen ve proteoglikanları çözerek dokulara zarar veren alkalin proteaz ve elastaz gibi ekzo-ürünlerinin neden oldukları birçok hastalıkta virülans etkeni oldukları ileri sürülmüştür. Bu enzimlerin canlı organizmalarda konakçı savunması ile ilgili proteinleri de parçaladığı da belirlenmiştir (Amara *et al.* 2009).

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

Çalışmamızda, kanlı agar ve MacConkey agar üzerinde kültürlenen 93 idrar örneğinin bakteri üremesi açısından pozitif olduğu tespit edilmiştir. Belirlenen *P. mirabilis* izolatlarının %66,7'si ampisilin karşı direnç göstermezken, imipeneme karşı yüzde %20 direnç göstermiştir. Ayrıca, *P. mirabilis* izolatlarının gentamisin direnci %53,3 olarak belirlenmiştir. Bunlara ek olarak, izolatların amikasine %6,7, siprofloksasine %53,3 ve nalidiksik aside %33,3 dirençli olduğu bulunmuştur.

Virülans faktörleri bakımından, *Proteus* izolatlarının farklı oranlarda üreaz, proteaz ve hemolizin üretme yeteneğini göstermektedir. Üreaz üretim yüzdesi %66,7, proteaz üretim yüzdesi %46,7 ve hemolizin üretim yüzdesi ise %33,3 olarak tespit edilmiştir.

Bu bilgiler doğrultusunda, hastaların vücudundaki farklı bölgelerden izole edilen *Proteus*'un diğer virülans faktörlerinin incelenmesi, hastalardan izole edilen *P. mirabilis* izolatlarının tanımlanması için polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) tekniğinin kullanılması ve *P. mirabilis*'li İYE hastalarında bazı sitokinlerin ve interlökinlerin konsantrasyonlarını belirlenmesi önerimektedir.

KAYNAKLAR

Abdel-Baky, R. M., Ali, M. A., Abuo-Rahma, G. E. D. A. A. and AbdelAziz, N. 2017. Inhibition of urease enzyme production and some other virulence factors expression in Proteus mirabilis by N-acetyl cysteine and dipropyl disulphide. Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health, 7: 99-113.

Adams-Sapper, S., Sergeevna-Selezneva, J., Tartof, S., Raphael, E., Diep, B. A., Perdreau-Remington, F. and Riley, L. W. 2012. Globally dispersed mobile drug-resistance genes in Gram-negative bacterial isolates from patients with bloodstream infections in a US urban general hospital. Journal of Medical Microbiology, 61(7): 968.

Adamus-Bialek, W., Zajac, E., Parniewski, P. and Kaca, W. 2013. Comparison of antibiotic resistance patterns in collections of Escherichia coli and Proteus mirabilis uropathogenic strains. Molecular Biology Reports, 40(4): 3429-3435.

Adler, J. L., Burke, J. P., Martin, D. F. and Finland, M. 1971. Proteus infections in a general hospital. II. Some clinical and epidemiological characteristics: with an analysis of 71 cases of Proteus bacteremia. Annals of Internal Medicine, 75(4): 531-536.

Al-Bayati, Z. G. F. 1999. Identification of bacterial strains isolated from patients with urinary tract infection and the role of plasmids in their antibiotic resistance. MSc. Thesis, Al-Nahrain University, 132 page, Baghdad.

Aljanaby, A. A. J. and Aljanaby, I. A. J. 2018. Prevalence of aerobic pathogenic bacteria isolated from patients with burn infection and their antimicrobial susceptibility patterns in Al-Najaf City, Iraq-a three-year cross-sectional study. F1000Research, 7(1157): 1157.

Al-Jeboury, G. H. and Baker, A. W. 2008. Using Lactobacillus as probiotic to inhibit growth and adhesion of Proteus mirabilis causing urinary tract infection. Journal of Biotechnology Research Center, 2(1): 19-32.

Al-Taai, H. R. R. 2010. Isolation of proteus vulgaris Urease producer from children infected with urinary tract infections. Diyala Journal for Pure Science, 6(2).

Al-Talib, A. M. and Habib, H. M. 1986. Proteus mirabilis isolated from four bacteriological studies. Journal of the Faculty of Medicine, 29: 391-396.

Amara, A. A., Salem, S. R. and Shabeb, M. S. 2009. The possibility to use bacterial protease and lipase as biodetergent. Global Journal of Biotechnology & Biochemistry, 4(2): 104-114.

Armbruster, C. E., Smith, S. N., Yep, A. and Mobley, H. L. 2014. Increased incidence of urolithiasis and bacteremia during Proteus mirabilis and Providencia stuartii coinfection due to synergistic induction of urease activity. The Journal of Infectious Diseases, 209(10): 1524-1532.

Atlas, R. M. 2005. Handbook of media for environmental microbiology. CRC press, 672 page, Boca Raton.

Atlas, R. M., Williams, J. F. and Huntington, M. K. 1995. Legionella contamination of dental-unit waters. Applied and Environmental Microbiology, 61(4): 1208-1213.

Baldo, C. and Rocha, S. P. D. 2014. Virulence factors of Uropathogenic Proteus Mirabilis-a mini review. International Journal of Scientific & Technology Research, 3(11): 1-4.

Baron, E. J., Peterson, L. R. and Finegold, S. M. 1994. Mycobacteria. Baily and Scott's diagnostic microbiology. CV Mosby Company, 590-633.

Batirel, A., Regmi, S. K., Singh, P., Mert, A., Konety, B. R. and Kumar, R. 2020. Urological infections in the developing world: an increasing problem in developed countries. World Journal of Urology, 38: 2681-2691.

Belas, R. 1994. Expression of multiple flagellin-encoding genes of Proteus mirabilis. Journal of Bacteriology, 176(23): 7169-7181.

Belas, R. and Flaherty, D. 1994. Sequence and genetic analysis of multiple flagellin-encoding genes from Proteus mirabilis. Gene, 148(1): 33-41.

Belas, R., Manos, J. and Suvanasuthi, R. 2004. Proteus mirabilis ZapA metalloprotease degrades a broad spectrum of substrates, including antimicrobial peptides. Infection and Immunity, 72(9): 5159-5167.

Blanco, J. E., Blanco, M., Mora, A. and Blanco, J. 1997. Prevalence of bacterial resistance to quinolones and other antimicrobials among avian Escherichia coli strains isolated from septicemic and healthy chickens in Spain. Journal of Clinical Microbiology, 35(8): 2184-2185.

Bode, N. J., Chan, K. W., Kong, X. P. and Pearson, M. M. 2016. Distinct residues contribute to motility repression and autoregulation in the Proteus mirabilis fimbria-

associated transcriptional regulator AtfJ. Journal of Bacteriology, 198(15): 2100-2112.

Burall, L. S., Harro, J. M., Li, X., Lockatell, C. V., Himpsl, S. D., Hebel, J. R. and Mobley, H. L. 2004. Proteus mirabilis genes that contribute to pathogenesis of urinary tract infection: identification of 25 signature-tagged mutants attenuated at least 100-fold. Infection and Immunity, 72(5): 2922-2938.

Caballero, A. R., Moreau, J. M., Engel, L. S., Marquart, M. E., Hill, J. M. and O'Callaghan, R. J. 2001. Pseudomonas aeruginosa protease IV enzyme assays and comparison to other Pseudomonas proteases. Analytical Biochemistry, 290(2): 330-337.

Cabezas, S., Ho, S., Ros, U., Lanio, M. E., Alvarez, C. and Van Der Goot, F. G. 2017. Damage of eukaryotic cells by the pore-forming toxin sticholysin II: Consequences of the potassium efflux. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes, 1859(5): 982-992.

Cabezón, E., De la Cruz, F. and Arechaga, I. 2017. Conjugation inhibitors and their potential use to prevent dissemination of antibiotic resistance genes in bacteria. Frontiers in Microbiology, 8: 2329.

Chahales, P. and Thanassi, D. G. 2017. Structure, function, and assembly of adhesive organelles by uropathogenic bacteria. Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 277-329.

Chew, R., Thomas, S., Mantha, M. L., Killen, J. P., Cho, Y. and Baer, R. A. 2012. Large urate cystolith associated with Proteus urinary tract infection. Kidney International, 81(8): 802.

Coculescu, B. I. 2009. Antimicrobial resistance induced by genetic changes. Journal of Medicine and Life, 2(2): 114.

Cruickshank, R., Duguid, J. P., Marmion, B. P. and Swain, R. H. A. 1973. Medical microbiology. A Guide to the Laboratory Diagnosis and Control of Infection, 1.

Cruikshank, S. J., Killackey, H. P. and Metherate, R. 2001. Parvalbumin and calbindin are differentially distributed within primary and secondary subregions of the mouse auditory forebrain. Neuroscience, 105(3): 553-569.

Dattelbaum, J. D., Lockatell, C. V., Johnson, D. E. and Mobley, H. L. 2003. UreR, the transcriptional activator of the Proteus mirabilis urease gene cluster, is required for

urease activity and virulence in experimental urinary tract infections. Infection and Immunity, 71(2): 1026-1030.

Debnath, I., Stringer, A. M., Smith, S. N., Bae, E., Mobley, H. L., Wade, J. T. and Pearson, M. M. 2018. MrpJ directly regulates Proteus mirabilis virulence factors, including fimbriae and type VI secretion, during urinary tract infection. Infection and Immunity, 86(10): e00388-18.

Deman, A. 1960. Science marxiste et histoire romaine. Latomus, 19(4): 781-791.

Dostál, J., Hamal, P., Pavlíčková, L., Soucek, M., Ruml, T., Pichová, I. and Hrušková-Heidingsfeldová, O. 2003. Simple method for screening Candida species isolates for the presence of secreted proteinases: a tool for the prediction of successful inhibitory treatment. Journal of Clinical Microbiology, 41(2): 712-716.

Döring, G., Obernesser, H. J. and Botzenhart, K. 1981. Extracellular toxins of Pseudomonas aeruginosa. II. Effect of two proteases on human immunoglobulins IgG, IgA and secretory IgA (author's transl). Zentralblatt fur Bakteriologie. 1. Abt. Originale. A: Medizinische Mikrobiologie, Infektionskrankheiten und Parasitologie, 249(1): 89-98.

Drzewiecka, D. 2016. Significance and roles of Proteus spp. bacteria in natural environments. Microbial Ecology, 72: 741-758.

Duarte, M. J., Kozin, E. D., Barshak, M. B., Reinshagen, K., Knoll, R. M., Abdullah, K. G. and Jung, D. H. 2018. Otogenic brain abscesses: A systematic review. Laryngoscope Investigative Otolaryngology, 3(3): 198-208.

Džidić, S., Šušković, J. and Kos, B. 2008. Antibiotic resistance mechanisms in bacteria: biochemical and genetic aspects. Food Technology & Biotechnology, 46(1).

Ehrlich, G. D., Veeh, R., Wang, X., Costerton, J. W., Hayes, J. D., Hu, F. Z. and Post, J. C. 2002. Mucosal biofilm formation on middle-ear mucosa in the chinchilla model of otitis media. Jama, 287(13): 1710-1715.

Esposito, A. L., Gleckman, R. A., Cram, S., Crowley, M., McCabe, F. and Drapkin, M. S. 1980. Community-acquired bacteremia in the elderly: Analysis of one hundred consecutive episodes. Journal of the American Geriatrics Society, 28(7): 315-319.

Etxaniz, A., González-Bullón, D., Martín, C., Alonso, M. T. and Ostolaza, H. 2020. Irreversible versus repairable membrane poration: differences in permeabilization

elicited by Bordetella Adenylate Cyclase Toxin and its hemolysin domain in macrophages. The FEBS Journal, 287(9): 1798-1815.

Fattorini, C., Lopez-Beltran, A. and Raspollini, M. R. 2020. Urothelial carcinoma, sarcomatoid type. Uropathology, 491-493.

Follmer, C. 2010. Ureases as a target for the treatment of gastric and urinary infections. Journal of Clinical Pathology, 63(5): 424-430.

Fonseca, J. D., Knight, G. M. and McHugh, T. D. 2015. The complex evolution of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. International Journal of Infectious Diseases, 32: 94-100.

Fraser, G. M., Claret, L., Furness, R., Gupta, S. and Hughes, C. 2002. Swarming-coupled expression of the Proteus mirabilis hpmBA haemolysin operonaaThe GenBank accession number for the sequence determined in this work is AJ250100. Microbiology, 148(7): 2191-2201.

Fusco, A., Coretti, L., Savio, V., Buommino, E., Lembo, F. and Donnarumma, G. 2017. Biofilm formation and immunomodulatory activity of Proteus mirabilis clinically isolated strains. International Journal of Molecular Sciences, 18(2): 414.

Gagneux, S., Long, C. D., Small, P. M., Van, T., Schoolnik, G. K. and Bohannan, B. J. 2006. The competitive cost of antibiotic resistance in Mycobacterium tuberculosis. Science, 312(5782): 1944-1946.

Gasink, L. B., Fishman, N. O., Weiner, M. G., Nachamkin, I., Bilker, W. B. and Lautenbach, E. 2006. Fluoroquinolone-resistant Pseudomonas aeruginosa: assessment of risk factors and clinical impact. The American Journal of Medicine, 119(6): 526-e19.

Gaston, H. 1995. Proteus--is it a likely aetiological factor in chronic polyarthritis?. Annals of the Rheumatic Diseases, 54(3): 157.

Golkar, Z., Bagasra, O. and Pace, D. G. 2014. Bacteriophage therapy: a potential solution for the antibiotic resistance crisis. The Journal of Infection in Developing Countries, 8(2): 129-136.

Griffith, D. P. and Musher, D. M. 1976) Urease: Principal cause of infection stones. Urolithiasis Research, 451-454.

Griffiths, B. B. and McClain, O. 1988. The role of iron in the growth and hemolysin (Streptolysin S) production in Streptococcus pyogenes. Journal of Basic Microbiology, 28(7): 427-436.

Harley, J. P. and Prescott, L. M. 2002. Bacterial morphology and staining. Laboratory Exercises in Microbiology, 31-36.

Harrigan, W. F. and McCance, M. E. 1976. Laboratory methods in food and dairy microbiology. Academic Press, 76(1).

Hasan, T. H., Alasedi, K. K. and Jaloob, A. A. 2021. Proteus mirabilis virulence factors. International Journal of Pharmaceutical Research, 13(1).

Hasan, T. H., Al-Harmoosh, R. A. and Al-Khilkhali, H. 2020. Identification of HIV virus in najaf city, Iraq. International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences, 11(3): 4866-4871.

Hasan, T. H., Alshammari, M. M. M. and Yousif, H. K. M. G. 2020. Extended spectrum beta-lactamase producing Klebsiella pneumonia isolated from patients with urinary tract infection in Al-Najaf Governorate–Iraq. International Journal of Advances in Science, Engineering and Technology, 8(1): 13-16.

Hayder, T. and Aljanaby, A. A. J. 2019. Genotypic characterization of antimicrobial resistance-associated genes in citrobacter freundii isolated from patients with urinary tract infection in Al-Najaf Governorate-Iraq. OnLine Journal of Biological Sciences, 19(2): 132-145.

Hickling, D. R., Sun, T. T. and Wu, X. R. 2017. Anatomy and physiology of the urinary tract: relation to host defense and microbial infection. Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 1-25.

Holt, R. D., Grover, J. and Tilman, D. 1994. Simple rules for interspecific dominance in systems with exploitative and apparent competition. The American Naturalist, 144(5): 741-771.

Howery, K. E., Clemmer, K. M., Şimşek, E., Kim, M. and Rather, P. N. 2015. Regulation of the Min cell division inhibition complex by the Rcs phosphorelay in Proteus mirabilis. Journal of Bacteriology, 197(15): 2499-2507.

Huddleston, J. R. 2014. Horizontal gene transfer in the human gastrointestinal tract: potential spread of antibiotic resistance genes. Infection and Drug Resistance, 167-176.

Hung, E. W., Darouiche, R. O. and Trautner, B. W. 2007. Proteus bacteriuria is associated with significant morbidity in spinal cord injury. Spinal Cord, 45(9): 616-620.

Inabo, H. I. and Obanibi, H. B. T. 2006. Antimicrobial susceptibility of some urinary tract clinical isolates to commonly used antibiotics. African Journal of Biotechnology, 5(5): 487-489.

Jabber, A. J. and Qasim, M. J. 2015. Isolated and Identification of some pathogenic bacteria in children with diarrhea and respiratory tract infection. Journal of Missan Researches, 11(22).

Jabur, M. H., AL-Saedi, E. A. and Trad, J. K. 2013. Isolation of Proteus mirabilis and Proteus vulgaris from different clinical sources and study of some virulence factors. Journal of Babylon University Pure and Applied Sciences, 21(1): 43-48.

Jacobsen, S. M., Stickler, D. J., Mobley, H. L. and Shirtliff, M. E. 2008. Complicated catheter-associated urinary tract infections due to Escherichia coli and Proteus mirabilis. Clinical Microbiology Reviews, 21(1): 26-59.

Janda, J. M. and Abbott, S. L. 2006. The genus Hafnia: from soup to nuts. Clinical Microbiology Reviews, 19(1): 12-28.

Jiang, W., Ubhayasekera, W., Pearson, M. M. and Knight, S. D. 2018. Structures of two fimbrial adhesins, AtfE and UcaD, from the uropathogen Proteus mirabilis. Acta Crystallographica Section D: Structural Biology, 74(11): 1053-1062.

Johnson, D. E., Russell, R. G., Lockatell, C. V., Zulty, J. C., Warren, J. W. and Mobley, H. L. 1993. Contribution of Proteus mirabilis urease to persistence, urolithiasis, and acute pyelonephritis in a mouse model of ascending urinary tract infection. Infection and Immunity, 61(7): 2748-2754.

Jones, B. D., Lockatell, C. V., Johnson, D. E., Warren, J. W. and Mobley, H. L. 1990. Construction of a urease-negative mutant of Proteus mirabilis: analysis of virulence in a mouse model of ascending urinary tract infection. Infection and Immunity, 58(4): 1120-1123.

Kadhum, B. A. 2010. Isolation & pathogenic study on Proteus mirabilis. Baghdad Science Journal, 7(1).

Kadhum, H. A. and Hasan, T. H. 2019. The study of bacillus subtils antimicrobial activity on some of the pathological isolates. International Journal of Drug Delivery Technology, 9(2): 193-196.

Kareem, E. J. 2001. A study on pathogenesis of Proteus mirabilis isolated from human urinary tract infection, by tissue culture technique and laboratory animals. MSc. Thesis, Baghdad University, 83 page, Baghdad.

Karki, A., Tiwari, B. R. and Pradhan, S. B. 2004. Study of bacteria isolated from urinary tract infection and their sensitivity pattern. Journal of the Nepal Medical Association, 43(154).

Karlowsky, J. A., Lagacé-Wiens, P. R., Simner, P. J., DeCorby, M. R., Adam, H. J., Walkty, A. and Zhanel, G. G. 2011. Antimicrobial resistance in urinary tract pathogens in Canada from 2007 to 2009: CANWARD surveillance study. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 55(7): 3169-3175.

Khalaf, M. A. 2014. Molecular detection of proteus mirabilis isolated from urinary tract infections using PCR techniques. MSc. Thesis, Baghdad University, 98 page, Baghdad.

Khan, A., Housami, F., Melotti, R., Timoney, A. and Stickler, D. 2010. Strategy to control catheter encrustation with citrated drinks: a randomized crossover study. The Journal of Urology, 183(4): 1390-1394.

Knight, D., Dimitrova, D. D., Rudin, S. D., Bonomo, R. A. and Rather, P. N. 2016. Mutations decreasing intrinsic β-lactam resistance are linked to cell division in the nosocomial pathogen Acinetobacter baumannii. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 60(6): 3751-3758.

Kotian, H. S., Abdulla, A. Z., Hithysini, K. N., Harkar, S., Joge, S., Mishra, A. and Varma, M. M. 2020. Active modulation of surfactant-driven flow instabilities by swarming bacteria. Physical Review, 101(1): 012407.

Krajden, S., Fuksa, M., Petrea, C., Crisp, L. J. and Penner, J. L. 1987. Expanded clinical spectrum of infections caused by Proteus penneri. Journal of Clinical Microbiology, 25(3): 578-579.

Kuan, L., Schaffer, J. N., Zouzias, C. D. and Pearson, M. M. 2014. Characterization of 17 chaperone-usher fimbriae encoded by Proteus mirabilis reveals strong conservation. Journal of Medical Microbiology, 63(7): 911.

Lee, C. R., Lee, J. H., Park, M., Park, K. S., Bae, I. K., Kim, Y. B. and Lee, S. H. 2017. Biology of Acinetobacter baumannii: pathogenesis, antibiotic resistance

mechanisms, and prospective treatment options. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 7: 55.

Lerminiaux, N. A. and Cameron, A. D. 2019. Horizontal transfer of antibiotic resistance genes in clinical environments. Canadian Journal of Microbiology, 65(1): 34-44.

Levinson, W. 2014. Review of medical microbiology and immunology. McGraw-Hill Education, 14(1): 12.

Li, X., Zhao, H., Lockatell, C. V., Drachenberg, C. B., Johnson, D. E. and Mobley, H. L. 2002. Visualization of Proteus mirabilis within the matrix of urease-induced bladder stones during experimental urinary tract infection. Infection and Immunity, 70(1): 389-394.

Ling, J. M., Lam, A. W., Chan, E. W. and Cheng, A. F. 2003. What have we learnt from community-acquired infections in Hong Kong?. Journal of Antimicrobial Chemotherapy, 51(4): 895-904.

Lister, P. D., Wolter, D. J. and Hanson, N. D. 2009. Antibacterial-resistant Pseudomonas aeruginosa: clinical impact and complex regulation of chromosomally encoded resistance mechanisms. Clinical Microbiology Reviews, 22(4): 582-610.

Los, F. C., Randis, T. M., Aroian, R. V. and Ratner, A. J. 2013. Role of pore-forming toxins in bacterial infectious diseases. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 77(2): 173-207.

Luzzaro, F., Lombardi, G., Perilli, M., Belloni, R., Amicosante, G. and Toniolo, A. 2001. Antimicrobial susceptibility testing and ESBL production in clinical isolates of Proteus mirabilis: An evaluation with the phoenix™ automated microbiology system. 101st General Meeting of the American Society for Microbiology, 3(1).

Lyon, B. R. and Skurray, R. O. N. 1987. Antimicrobial resistance of Staphylococcus aureus: genetic basis. Microbiological Reviews, 51(1): 88-134.

Ma, K. L. and Wang, C. X. 2013. Analysis of the spectrum and antibiotic resistance of uropathogens in vitro: Results based on a retrospective study from a tertiary hospital. American Journal of Infection Control, 41(7): 601-606.

MacFaddin, J. F. 2000. Biochemical tests for identification of medical bacteria. Williams and Wilkins, 113(7).

Macnab, R. M. 2003. How bacteria assemble flagella. Annual Review of Microbiology, 57: 77.

Mahon, C. R. and Manuselis, G. 2000. Gasterointestinal infection and food poisoning. Text Book of Diagnosis Microbiology, 2: 945-67.

Majeed, H. T. and Aljanaby, A. A. J. 2019. Antibiotic susceptibility patterns and prevalence of some extended spectrum beta-lactamases genes in gram-negative bacteria isolated from patients infected with urinary tract infections in Al-Najaf City, Iraq. Avicenna Journal of Medical Biotechnology, 11(2): 192.

Majeed, H. T., Hasan, T. H. and Aljanaby, A. A. J. 2020. Epidemiological study in women infected with toxoplasma gondii, rubella virus, and cytomegalo virus in Al-Najaf Governorate-Iraq. International Journal of Pharmaceutical Research, 12: 1442-1447.

Maniatis, T., Sambrook, J. and Fritsch, E. F. 1982. Molecular cloning. A laboratory manual. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 459 page, New York.

Manos, J., Artimovich, E. and Belas, R. 2004. Enhanced motility of a Proteus mirabilis strain expressing hybrid FlaAB flagella. Microbiology, 150(5): 1291-1299.

Mansour, A., Mahdinezhad, M. and Pourdangchi, Z. 2009. Study of bacteria isolated from urinary tract infections and determination of their susceptibility to antibiotics. Jundishapur Journal of Microbiology, 2(3): 118-123.

Marcon, J., Schubert, S., Stief, C. G. and Magistro, G. 2019. In vitro efficacy of phytotherapeutics suggested for prevention and therapy of urinary tract infections. Infection, 47: 937-944.

Martínez-Martínez, L., Pascual, A. and Jacoby, G. A. 1998. Quinolone resistance from a transferable plasmid. The Lancet, 351(9105): 797-799.

Mathur, S., Sabbuba, N. A., Suller, M. T. E., Stickler, D. J. and Feneley, R. C. L. 2005. Genotyping of urinary and fecal Proteus mirabilis isolates from individuals with long-term urinary catheters. European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 24: 643-644.

Matta, R., Hallit, S., Hallit, R., Bawab, W., Rogues, A. M. and Salameh, P. 2018. Epidemiology and microbiological profile comparison between community and hospital acquired infections: a multicenter retrospective study in Lebanon. Journal of Infection and Public Health, 11(3): 405-411.

Matthews, S. J. and Lancaster, J. W. 2011. Urinary tract infections in the elderly population. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 9(5): 286-309.

McCoy, A. J., Liu, H., Falla, T. J. and Gunn, J. S. 2001. Identification of Proteus mirabilis mutants with increased sensitivity to antimicrobial peptides. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45(7): 2030-2037.

Mims, C. A., Playfair, J. H., Roitt, I. M., Wakelin, D. and Williams, R. 1995. Microbiologia médica. Virtual Health Library, 585-586.

Mishara, M., Thaker, Y. S. and Pathak, A. A. 2001. Haemagglutination, haemolysin production of proteus and related species isolated from clinical source. Indian Journal of Medical Microbiology, 19: 5-11.

Mobley, H. L. 2001. Urease. Helicobacter Pylori: Physiology and Genetics, 177-191.

Mobley, H. L. T. 1996. Virulence of Proteus mirabilis. Urinary Tract Infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 245-269.

Mobley, H. L. and Chippendale, G. R. 1990. Hemagglutinin, urease, and hemolysin production by Proteus mirabilis from clinical sources. Journal of Infectious Diseases, 161(3): 525-530.

Mordi, R. M. and Momoh, M. I. 2009. Incidence of Proteus species in wound infections and their sensitivity pattern in the University of Benin Teaching Hospital. African Journal of Biotechnology, 8(5).

Morgenstein, R. M., Szostek, B. and Rather, P. N. 2010. Regulation of gene expression during swarmer cell differentiation in Proteus mirabilis. FEMS Microbiology Reviews, 34(5): 753-763.

Mshana, S. E., Kamugisha, E., Mirambo, M., Chakraborty, T. and Lyamuya, E. F. 2009. Prevalence of multiresistant gram-negative organisms in a tertiary hospital in Mwanza, Tanzania. BMC Research Notes, 2(1): 1-6.

Munita, J. M. and Arias, C. A. 2016. Mechanisms of antibiotic resistance. Microbiology Spectrum, 4(2): 4-2.

Murphy, C. A. and Belas, R. 1999. Genomic rearrangements in the flagellin genes of Proteus mirabilis. Molecular Microbiology, 31(2): 679-690.

Nester, E. W., Anderson, D. G., Roberts, C. E., Pearsall, N. N. and Nester, M. T. 2004. Genitourinary infections. Microbiology: A Human Perspective, 645-646.

Nguyen, L. 2016. Antibiotic resistance mechanisms in M. tuberculosis: An update. Archives of Toxicology, 90(7): 1585-1604.

Nielubowicz, G. R. and Mobley, H. L. 2010. Host–pathogen interactions in urinary tract infection. Nature Reviews Urology, 7(8): 430-441.

Nielubowicz, G. R., Smith, S. N. and Mobley, H. L. 2008. Outer membrane antigens of the uropathogen Proteus mirabilis recognized by the humoral response during experimental murine urinary tract infection. Infection and Immunity, 76(9): 4222-4231.

O'Keefe, L. C., Koelle, P., McGee, Z., Dewberry, L. S., Wright, C., Stallings, J. E. and Chittur, K. 2019. Innovations in worksite diagnosis of urinary tract infections and the occupational health nurse. Workplace Health & Safety, 67(6): 268-274.

Obi, C. L., Tarupiwa, A. and Simango, C. 1996. Scope of urinary pathogens isolated in the Public Health Bacteriology Laboratory, Harare: antibiotic susceptibility patterns of isolates and incidence of haemolytic bacteria. The Central African Journal of Medicine, 42(8): 244-249.

Odoki, M., Almustapha Aliero, A., Tibyangye, J., Nyabayo Maniga, J., Wampande, E., Drago Kato, C. and Bazira, J. 2019. Prevalence of bacterial urinary tract infections and associated factors among patients attending hospitals in Bushenyi district, Uganda. International Journal of Microbiology, 2019.

O'Hara, C. M., Brenner, F. W. and Miller, J. M. 2000. Classification, identification, and clinical significance of Proteus, Providencia, and Morganella. Clinical Microbiology Reviews, 13(4): 534-546.

Ostolaza, H., González-Bullón, D., Uribe, K. B., Martín, C., Amuategi, J. and Fernandez-Martínez, X. 2019. Membrane permeabilization by pore-forming RTX toxins: what kind of lesions do these toxins form?. Toxins, 11(6): 354.

Pandit, D. V., Gore, M. A., Saileshwar, N. and Deodhar, L. P. 1993. Laboratory data from the surveillance of a burns ward for the detection of hospital infection. Burns, 19(1): 52-55.

Papazafiropoulou, A., Daniil, I., Sotiropoulos, A., Balampani, E., Kokolaki, A., Bousboulas, S. and Pappas, S. 2010. Prevalence of asymptomatic bacteriuria in type 2 diabetic subjects with and without microalbuminuria. BMC Research Notes, 3: 1-5.

Pavez, M., Troncoso, C., Osses, I., Salazar, R., Illesca, V., Reydet, P. and Barrientos, L. 2019. High prevalence of CTX-M-1 group in ESBL-producing enterobacteriaceae

infection in intensive care units in southern Chile. Brazilian Journal of Infectious Diseases, 23: 102-110.

Pearson, M. M., Sebaihia, M., Churcher, C., Quail, M. A., Seshasayee, A. S., Luscombe, N. M. and Mobley, H. L. 2008. Complete genome sequence of uropathogenic Proteus mirabilis, a master of both adherence and motility. Journal of Bacteriology, 190(11): 4027-4037.

Pearson, M. M., Yep, A., Smith, S. N. and Mobley, H. L. 2011. Transcriptome of Proteus mirabilis in the murine urinary tract: virulence and nitrogen assimilation gene expression. Infection and Immunity, 79(7): 2619-2631.

Penner, J. L. 1991. The genera Proteus, Providencia and Morganella. The Prokaryotes. A Handbook on the Biology of Bacteria: Ecophysiology, Isolation, Identification, Applications, 3: 2849-2862.

Peraro, M. D. and Van Der Goot, F. G. 2016. Pore-forming toxins: ancient, but never really out of fashion. Nature Reviews Microbiology, 14(2): 77-92.

Perez, F., Salata, R. A. and Bonomo, R. A. 2008. Current and novel antibiotics against resistant Gram-positive bacteria. Infection and Drug Resistance, 1: 27.

Piddock, L. J. 2006. Multidrug-resistance efflux pumps? not just for resistance. Nature Reviews Microbiology, 4(8): 629-636.

Poirel, L., Bonnin, R. A. and Nordmann, P. 2011. Genetic basis of antibiotic resistance in pathogenic Acinetobacter species. IUBMB Life, 63(12): 1061-1067.

Poore, C. A. and Mobley, H. L. 2003. Differential regulation of the Proteus mirabilis urease gene cluster by UreR and H-NS. Microbiology, 149(12): 3383-3394.

Qaddoorri, S. S., Laftaah, B. A., Abd-Algani, M. N., AL-Segar, R. K., Raoof, A. M., Abd-ALkadir, S. S. and HA-Neddawi, T. 2015. Correlation between virulence factor and biofilm formation in Proteus spp. Iraqi Journal of Science, 56(2): 1675-1681.

Rashid, T. and Ebringer, A. 2007. Rheumatoid arthritis is linked to Proteus—the evidence. Clinical Rheumatology, 26: 1036-1043.

Rather, P. N. 2005. Swarmer cell differentiation in Proteus mirabilis. Environmental Microbiology, 7(8): 1065-1073.

Rocha, S. P., Elias, W. P., Cianciarullo, A. M., Menezes, M. A., Nara, J. M., Piazza, R. M. and Pelayo, J. S. 2007. Aggregative adherence of uropathogenic Proteus

mirabilis to cultured epithelial cells. FEMS Immunology & Medical Microbiology, 51(2): 319-326.

Roh, M. H., Yassin, Y., Miron, A., Mehra, K. K., Mehrad, M., Monte, N. M. and Crum, C. P. 2010. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. Modern Pathology, 23(10): 1316-1324.

Różalski, A., Kwil, I., Torzewska, A., Baranowska, M. and Stączek, P. 2007. Bakterie z rodzaju Proteus–cechy i czynniki chorobotwórczości. Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej, 61.

Różalski, A., Sidorczyk, Z. and Kotełko, K. R. Y. S. T. Y. N. A. 1997. Potential virulence factors of Proteus bacilli. Microbiology and Molecular Biology Reviews, 61(1): 65-89.

Różalski, A., Torzewska, A., Moryl, M., Iwona, K., Agnieszka, M., Kinga, O. and Paweł, S. 2013. Proteus sp.–an opportunistic bacterial pathogen–classification, swarming growth, clinical significance and virulence factors. Rpozytorium, 4(13).

Rubin, R. H., Tolkoff-Rubin, N. E. and Cotran, R. S. 1986. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy. The Kidney, 5: 1597-1654.

Sader, H. S., Flamm, R. K. and Jones, R. N. 2014. Frequency of occurrence and antimicrobial susceptibility of Gram-negative bacteremia isolates in patients with urinary tract infection: results from United States and European hospitals (2009–2011). Journal of Chemotherapy, 26(3): 133-138.

Sahm, D. F., Thornsberry, C., Mayfield, D. C., Jones, M. E. and Karlowsky, J. A. 2001. Multidrug-resistant urinary tract isolates of Escherichia coli: prevalence and patient demographics in the United States in 2000. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 45(5): 1402-1406.

Sarshar, M., Behzadi, P., Ambrosi, C., Zagaglia, C., Palamara, A. T. and Scribano, D. 2020. FimH and anti-adhesive therapeutics: a disarming strategy against uropathogens. Antibiotics, 9(7): 397.

Schaffer, J. N. and Pearson, M. M. 2017. Proteus mirabilis and urinary tract infections. Urinary tract infections: Molecular Pathogenesis and Clinical Management, 383-433.

Schmieder, R. and Edwards, R. 2012. Insights into antibiotic resistance through metagenomic approaches. Future Microbiology, 7(1), 73-89.

Sengupta, S., Chattopadhyay, M. K. and Grossart, H. P. 2013. The multifaceted roles of antibiotics and antibiotic resistance in nature. Frontiers in Microbiology, 4: 47.

Senior, B. W. and Vörös, S. 1990. Protein profile typing—a new method of typing Morganella morganii strains. Journal of Medical Microbiology, 33(4): 259-264.

Senior, B. W., McBride, P. D. P., Morley, K. D. and Kerr, M. A. 1995. The detection of raised levels of IgM to Proteus mirabilis in sera from patients with rheumatoid arthritis. Journal of Medical Microbiology, 43(3): 176-184.

Sharma, S. A. V., Bhat, G. K. and Shenoy, S. 2007. Virulence factors and drug resistance in Escherichia coli isolated from extraintestinal infections. Indian Journal of Medical Microbiology, 25(4): 369-373.

Simms, A. N. and Mobley, H. L. 2008. Multiple genes repress motility in uropathogenic Escherichia coli constitutively expressing type 1 fimbriae. Journal of Bacteriology, 190(10): 3747-3756.

Sotto, A., De Boever, C. M., Fabbro-Peray, P., Gouby, A., Sirot, D. and Jourdan, J. 2001. Risk factors for antibiotic-resistant Escherichia coli isolated from hospitalized patients with urinary tract infections: a prospective study. Journal of Clinical Microbiology, 39(2): 438-444.

Stamey, T. A. 1975. A clinical classification of urinary tract infections based upon origin. Southern Medical Journal, 68(8): 934-939.

Stamm, W. E. 1991. Catheter-associated urinary tract infections: epidemiology, pathogenesis, and prevention. The American Journal of Medicine, 91(3): 65-71.

Stankowska, D., Kwinkowski, M. and Kaca, W. 2008. Quantification of Proteus mirabilis virulence factors and modulation by acylated homoserine lactones. Journal of Microbiology, Immunology and Infection, 41(3): 243-253.

Stickler, D. J. 2008. Bacterial biofilms in patients with indwelling urinary catheters. Nature Clinical Practice Urology, 5(11): 598-608.

Stratchounski, L. S., Kozlov, R. S., Rechedko, G. K., Stetsiouk, O. U., Chavrikova, E. P. and Russian NPRS Study Group. 1998. Antimicrobial resistance patterns among aerobic Gram-negative bacilli isolated from patients in intensive care units: results of a multicenter study in Russia. Clinical Microbiology and Infection, 4(9): 497-507.

Suller, M. T. E., Anthony, V. J., Mathur, S., Feneley, R. C. L., Greenman, J. and Stickler, D. J. 2005. Factors modulating the pH at which calcium and magnesium phosphates precipitate from human urine. Urological Research, 33(4): 254-260.

Sun, J., Deering, R. W., Peng, Z., Najia, L., Khoo, C., Cohen, P. S. and Rowley, D. C. 2019. Pectic oligosaccharides from cranberry prevent quiescence and persistence in the uropathogenic Escherichia coli CFT073. Scientific Reports, 9(1): 19590.

Torzewska, A., Budzyńska, A., Białczak-Kokot, M. and Różalski, A. 2014. In vitro studies of epithelium-associated crystallization caused by uropathogens during urinary calculi development. Microbial Pathogenesis, 71: 25-31.

Traglia, G. M., Chua, K., Centrón, D., Tolmasky, M. E. and Ramírez, M. S. 2014. Whole-genome sequence analysis of the naturally competent Acinetobacter baumannii clinical isolate A118. Genome Biology and Evolution, 6(9): 2235-2239.

Tsai, Y. L., Chien, H. F., Huang, K. T., Lin, W. Y. and Liaw, S. J. 2017. cAMP receptor protein regulates mouse colonization, motility, fimbria-mediated adhesion, and stress tolerance in uropathogenic Proteus mirabilis. Scientific Reports, 7(1): 1-14.

Ulitzur, S. 1998. H-NS controls the transcription of three promoters of Vibrio fischeri lux cloned in Escherichia coli. Journal of Bioluminescence and Chemiluminescence, 13(4): 185-188.

Ventola, C. L. 2015. The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. Pharmacy and Therapeutics, 40(4): 277.

Von Wintersdorff, C. J., Penders, J., Van Niekerk, J. M., Mills, N. D., Majumder, S., Van Alphen, L. B. and Wolffs, P. F. 2016. Dissemination of antimicrobial resistance in microbial ecosystems through horizontal gene transfer. Frontiers in Microbiology, 7: 173.

Walsh, C. 2000. Molecular mechanisms that confer antibacterial drug resistance. Nature, 406(6797): 775-781.

Wang, S., Zhang, Y., Zhang, X. and Li, J. 2020. An evaluation of multidrug-resistant (MDR) bacteria in patients with urinary stone disease: data from a high-volume stone management center. World Journal of Urology, 38: 425-432.

Warren, J. W. 1996. Clinical presentations and epidemiology of urinary tract infections. Urinary tract infections: molecular pathogenesis and clinical management. ASM Press, 3-27.

Warren, J. W., Damron, D., Tenney, J. H., Hoopes, J. M., Deforge, B. and Muncie Jr, H. L. 1987. Fever, bacteremia, and death as complications of bacteriuria in women with long-term urethral catheters. Journal of Infectious Diseases, 155(6): 1151-1158.

Warren, J. W., Tenney, J. H., Hoopes, J. M., Muncie, H. L. and Anthony, W. C. 1982. A prospective microbiologic study of bacteriuria in patients with chronic indwelling urethral catheters. The Journal of Infectious Diseases, 146(6): 719-723.

Yayan, J., Ghebremedhin, B. and Rasche, K. 2015. Antibiotic resistance of Pseudomonas aeruginosa in pneumonia at a single university hospital center in Germany over a 10-year period. Plos One, 10(10): e0139836.

Younis, G., Awad, A., Maghawry, M. and Selim, F. 2015. Extracellular enzymes and toxins of pseudomonas aeruginosa strains isolated from clinically diseased Egyptian cows. Advances in Animal and Veterinary Sciences, 3(10): 522.

Zaman, S. B., Hussain, M. A., Nye, R., Mehta, V., Mamun, K. T. and Hossain, N. 2017. A review on antibiotic resistance: alarm bells are ringing. Cureus, 9(6).

Zhanel, G. G., Karlowsky, J. A., Harding, G. K., Carrie, A., Mazzulli, T., Low, D. E. and Hoban, D. J. 2000. A Canadian national surveillance study of urinary tract isolates from outpatients: comparison of the activities of trimethoprim-sulfamethoxazole, ampicillin, mecillinam, nitrofurantoin, and ciprofloxacin. Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 44(4): 1089-1092.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı ve Soyadı : Saifuldeen Kamil Muhammed MUHAMMED

Eğitim

Yüksek Lisans	Çankırı Karatekin Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Biyoloji Anabilim Dalı	2021-Halen
Lisans	Kerkük Üniversitesi Eğitim Fakültesi Biyoloji Bölümü	2015-2019